

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIELA WESSLING OENING DICATI

UMA METODOLOGIA PARA CARACTERIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE MODELOS
DE REMODELAÇÃO ÓSSEA UTILIZANDO METAMODELAGEM E DADOS CLÍNICOS

CURITIBA

2019

GABRIELA WESSLING OENING DICATI

UMA METODOLOGIA PARA CARACTERIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE MODELOS
DE REMODELAÇÃO ÓSSEA UTILIZANDO METAMODELAGEM E DADOS CLÍNICOS

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Engenharia Mecânica.

Orientador: Prof. Dr. Jucélio Tomás Pereira

CURITIBA

2019

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

D545m Dicati, Gabriela Wessling Oening

Uma metodologia para caracterização dos parâmetros de modelos de remodelação óssea utilizando metamodelagem e dados clínicos [recurso eletrônico] / Gabriela Wessling Oening Dicati – Curitiba, 2019.

Tese (doutorado) - Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Engenharia Mecânica.
Orientador: Prof. Dr. Jucélio Tomás Pereira

1. Engenharia mecânica. 2. Osseointegração. I. Universidade Federal do Paraná. II. Pereira, Jucélio Tomás. III. Título.

CDD 620.82

Bibliotecária: Vilma Machado CRB9/1563



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ENGENHARIA
MECÂNICA - 40001016040P5

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ENGENHARIA MECÂNICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **GABRIELA WESSLING OENING DICATI** intitulada: **UMA METODOLOGIA PARA CARACTERIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DE MODELOS DE REMODELAÇÃO ÓSSEA UTILIZANDO METAMODELAGEM E DADOS CLÍNICOS**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 28 de Fevereiro de 2019.



JUCELIO TOMAS PEREIRA

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)



MARCO ANTONIO LUERSEN

Avaliador Externo (UFPR)



EMILIO GRACILIANO FERREIRA MERCURI

Avaliador Externo (UFPR)



JOSE AGUIOMAR FOGGIATTO

Avaliador Externo (UFPR)

AGRADECIMENTOS

A Deus, que tem conduzido meu caminho e suprido todas as minhas necessidades.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jucélio Tomás Pereira pela orientação, pelo exemplo de profissionalismo e pela amizade e apoio no decorrer deste trabalho.

Aos membros da banca Marco A. Luersen, José A. Foggiatto e Emílio G. F. Mercuri por lerem e contribuírem com a melhoria deste trabalho.

Ao meu esposo Nicholas, pela motivação, compreensão, carinho e por todo o auxílio recebido.

Ao meu pai, Celso, e minha mãe, Fatima, pelo apoio, companheirismo, oração e transmissão de valores e caráter.

À minha irmã Rafaela por sempre estar ao meu lado, mesmo longe, e por sempre me apoiar.

À família do meu esposo, que também é minha, Sandra, Nelson, Natasha e Renan por todas as palavras de apoio, por todo o carinho e por toda oração.

À minha família pelo incansável suporte concedido ao longo de toda esta trajetória.

Ao meu colega de Biomecânica, José Eduardo, por toda motivação e ajuda com o trabalho.

À Milena e Bavastri por todas as palavras de incentivo e motivação.

À equipe de tomografia computadorizada do Complexo Hospital de Clínicas por auxiliar na coleta de dados e por todo o carinho.

Ao professor Manuel Doblaré por toda a ajuda prestada e por ser um exemplo de pessoa e profissional.

Aos meus colegas e a todo o grupo do Laboratório de Vibrações e Mecânica dos Sólidos Computacional da UFPR, pelo apoio e motivação ao longo desse período.

Ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica (PGMEC) por propiciar as condições necessárias para o desenvolvimento deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por possibilitar, através de apoio financeiro, a realização deste trabalho.

À todas as pessoas que de alguma maneira contribuíram para que este trabalho fosse realizado.

*Peça a Deus que abençoe
seus planos e eles darão certo.
Provérbios 16:3.*

RESUMO

A capacidade de adaptação e renovação do tecido ósseo é um processo denominado remodelação óssea. Muitos modelos matemáticos foram desenvolvidos com o intuito de descrever esse processo, sendo aplicados a diversos ossos, em especial ao fêmur. Esses modelos possibilitam simular diferentes características do tecido, como por exemplo, a morfologia óssea, a anisotropia da estrutura óssea e a visualização dos diferentes níveis de porosidade, que caracterizam os ossos trabecular e cortical. Como resultado, tem-se uma distribuição de densidades, dependente dos parâmetros do modelo utilizado, que pode ser comparada qualitativamente com uma radiografia. Uma questão importante é que a distribuição de densidades do fêmur é única para cada indivíduo e, devido aos parâmetros determinados de forma empírica, um dado modelo de remodelação pode não caracterizar correta e quantitativamente essa individualidade. Nesse sentido, este estudo tem como objetivo implementar uma metodologia que possibilite a obtenção de parâmetros característicos de um modelo de remodelação óssea, aliando metamodelagem, Método dos Elementos Finitos e dados clínicos obtidos em uma tomografia computadorizada, que conduz à individualização do processo de adaptação tecidual. A metodologia implementada possibilita a obtenção dos parâmetros, desde que o modelo de remodelação óssea apresente uma tendência à unicidade de resposta. A metodologia foi aplicada a 18 indivíduos, sendo a quantidade dividida igualmente entre homens e mulheres. Os resultados apresentados mostram que as distribuições com os parâmetros obtidos na metodologia reduzem em mais de 50% a diferença relativa entre as distribuições de densidades numéricas e das tomografias, quando comparadas com as distribuições de referência. Pode-se afirmar que a metodologia apresentou resultados satisfatórios fornecendo parâmetros que diminuíram efetivamente a diferença existente hoje na literatura entre as distribuições de densidades numéricas e da tomografia.

Palavras-chave: Modelo de Stanford. Unicidade numérica de solução. Método dos Elementos Finitos. Kriging. *Checkerboard*.

Palavras-chave:

ABSTRACT

The ability to adapt and renew the bone tissue are performed by a process named bone remodeling. Several mathematical models were developed with the purpose of describing this process, being applied to several bones, especially the femur. These models make it possible to simulate different tissue characteristics, such as bone morphology, anisotropy of the bone structure and visualization of different levels of porosity, which characterize the trabecular and cortical bones. As a result, one obtains the distribution of densities - which is dependent on the parameters of the model used - that can be qualitatively compared with an X-ray. An important question is that the distribution of femur densities is unique for each individual, and due to the empirically determined parameters, a given model might not characterize this individuality quantitatively. In this way, the present study aims to develop a methodology that enables the determination of characteristic parameters of bone remodeling model, combining metamodeling, Finite Element Method and clinical data obtained from a computed tomography, which leads to the individualization of the tissue adaptation process. This methodology enables the determination of the parameters, considering that the bone remodeling model presents a tendency to the uniqueness of the solution. The methodology was applied to 18 individuals, with an equal quantity of men and women. Results show that the distributions with parameters obtained through this methodology reduce in more than 50% the difference of apparent density between the numerical distributions and the ones obtained through the tomography, when compared to the distribution of reference. From that viewpoint, the methodology presented satisfactory results providing parameters that reduced the difference found in the current literature between numerical and tomographic densities.

Palavras-chave: Stanford model. Numerical uniqueness of solutions. Finite Element Methods. Kriging. Checkerboard.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA DO FÊMUR DE QUATRO PACIENTES APÓS O PROCEDIMENTO DA ATQ COM O MESMO TIPO DE PRÓTESE .	25
FIGURA 2 – DIFERENÇAS NAS DISTRIBUIÇÕES DE DENSIDADES EM UM FÊMUR HUMANO.	26
FIGURA 3 – SINGULARIDADE DOS CAMPOS DE DENSIDADES.	27
FIGURA 4 – PLANOS E DIREÇÕES DE REFERÊNCIA.	29
FIGURA 5 – FÊMUR DIREITO.	31
FIGURA 6 – REGIÃO PROXIMAL DO FÊMUR.	32
FIGURA 7 – LINHAGEM DE OSTEOLASTOS.	34
FIGURA 8 – LINHAGEM DE OSTEOLASTOS.	34
FIGURA 9 – PROCESSO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.	35
FIGURA 10 – MODELO DE ADAPTAÇÃO ÓSSEA PROPOSTA POR MCNAMARA E PRENDERGAST CONSIDERANDO DEFORMAÇÃO E DANO. . .	39
FIGURA 11 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA PROPOSTA POR MCNAMARA E PRENDERGAST CONSIDERANDO DEFORMAÇÃO OU DANO.	40
FIGURA 12 – REMODELAÇÃO ÓSSEA PROPOSTA POR MULVIHILL E PRENDERGAST CONSIDERANDO DEFORMAÇÃO E DANO.	41
FIGURA 13 – ORGANIZAÇÃO HIERÁRQUICA DO TECIDO ÓSSEO.	45
FIGURA 14 – CARREGAMENTO DECORRENTE DE UM PASSO DE UMA CAMINHADA.	49
FIGURA 15 – REPRESENTAÇÃO DO CARREGAMENTO APLICADO SOBRE O FÊMUR.	49
FIGURA 16 – CARREGAMENTO GLOBAL SEGMENTADO EM 10 PARTES.	50
FIGURA 17 – CARREGAMENTO TRIDIMENSIONAL SOBRE O FÊMUR HUMANO.	51
FIGURA 18 – CARREGAMENTO TRIDIMENSIONAL SOBRE O FÊMUR HUMANO CARACTERIZANDO UMA CAMINHADA.	52
FIGURA 19 – TC COM UM FANTOMA CONTENDO TUBOS DE CALIBRAÇÃO COM DENSIDADES DE REFERÊNCIA DE 0, 50, 100, 150 E 200 mg/cm^3	54
FIGURA 20 – MÓDULOS DO FANTOMA ACR.	56
FIGURA 21 – EXEMPLO DE UM PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTO FATORIAL COMPLETO TRIDIMENSIONAL.	65
FIGURA 22 – EXEMPLO DE UM QUADRADO LATINO COM DUAS VARIÁVEIS DE PROJETO E $n = 4$	66
FIGURA 23 – EXEMPLO DE UM QUADRADO LATINO COM DUAS VARIÁVEIS DE PROJETO E $n = 10$	66

FIGURA 24 – FLUXOGRAMA PARA CONSTRUÇÃO DE UM MODELO SÓLIDO DE UM OSSO A PARTIR DE UM ARQUIVOS DE UMA TC EM FORMATO DICOM.	73
FIGURA 25 – FLUXOGRAMA GENÉRICO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.	74
FIGURA 26 – FLUXOGRAMA GERAL DA METODOLOGIA DESTES ESTUDO. . .	75
FIGURA 27 – REPRESENTAÇÃO DO CARREGAMENTO APLICADO SOBRE O FÊMUR COMPOSTO POR TRÊS MOMENTOS.	82
FIGURA 28 – COMPORTAMENTO DA TAXA DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.	85
FIGURA 29 – COMPORTAMENTO DE UMA VARIÁVEL $u(\rho)$ QUANDO TORNADA CONTÍNUA ATRAVÉS DAS EQUAÇÕES CÚBICAS PROPOSTAS. . .	88
FIGURA 30 – MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO SOB TRAÇÃO.	89
FIGURA 31 – MODELO TRIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO.	89
FIGURA 32 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO UTILIZANDO A ABORDAGEM ORIGINAL.	93
FIGURA 33 – MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO INICIANDO A ANÁLISE COM UM CAMPO DE DENSIDADE ALEATÓRIO E UTILIZANDO A ABORDAGEM ORIGINAL COM SUAVIZAÇÃO DE TENSÕES POR MÉDIA NODAL.	94
FIGURA 34 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO UTILIZANDO A ABORDAGEM SEM ZONA MORTA.	96
FIGURA 35 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO UTILIZANDO A ABORDAGEM COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS E α QUASE 1.	97
FIGURA 36 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO UTILIZANDO A ABORDAGEM COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS E α IGUAL A 0,4.	98
FIGURA 37 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO FÊMUR UTILIZANDO A ABORDAGEM ORIGINAL COM SUAVIZAÇÃO DE TENSÕES POR MÉDIA NODAL.	100
FIGURA 38 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO UTILIZANDO A ABORDAGEM COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS E α IGUAL A 0,999.	102

FIGURA 39 – MODELO TRIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO INICIANDO A ANÁLISE COM UM CAMPO UNIFORME DE DENSIDADES DE $1,0 \text{ g/cm}^3$ E UTILIZANDO A ABORDAGEM COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS, $\alpha = 0,999$ E DIFERENTES VALORES DE ESTÍMULO DE REFERÊNCIA.	103
FIGURA 40 – SUPERFÍCIE DE RESPOSTA OBTIDA COM A METODOLOGIA PROPOSTA E UTILIZANDO O MODELO DE STANFORD EM SUA ABORDAGEM ORIGINAL PARA O INDIVÍDUO M54.	105
FIGURA 41 – RESULTADOS OBTIDOS NA UTILIZAÇÃO DA METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA UTILIZANDO O MODELO DE STANFORD EM SUA ABORDAGEM ORIGINAL E APLICANDO AO INDIVÍDUO M54.	106
FIGURA 42 – GRÁFICOS DA MASSA TOTAL DO FÊMUR PARA O MELHOR PONTO OBTIDO UTILIZANDO A METODOLOGIA PROPOSTA E O MODELO DE REMODELAÇÃO DE STANFORD EM SUA ABORDAGEM ORIGINAL PARA O INDIVÍDUO M54.	108
FIGURA 43 – SUPERFÍCIE DE RESPOSTA OBTIDA COM A METODOLOGIA PROPOSTA E UTILIZANDO O MODELO DE STANFORD COM TODAS AS MODIFICAÇÕES APLICADO AO INDIVÍDUO M54.	109
FIGURA 44 – RESULTADOS OBTIDOS NA UTILIZAÇÃO DA METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA UTILIZANDO O MODELO DE STANFORD COM TODAS AS MODIFICAÇÕES APLICADO AO INDIVÍDUO M54.	111
FIGURA 45 – GRÁFICOS DA MASSA TOTAL DO FÊMUR PARA O MELHOR PONTO OBTIDO UTILIZANDO A METODOLOGIA PROPOSTA E O MODELO DE REMODELAÇÃO DE STANFORD COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PARA O INDIVÍDUO M54.	112
FIGURA 46 – VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS ψ_t^* E m_e PARA TODOS OS INDIVÍDUOS DE ACORDO COM A IDADE, MASSA CORPORAL E IMC.	114
FIGURA 47 – PONTOS OBTIDOS ATRAVÉS DA METODOLOGIA QUE APRESENTAM DRD IGUAL OU MENOR A 1% QUANDO COMPARADOS AO MELHOR PONTO OBTIDO.	115
FIGURA 48 – PONTOS OBTIDOS ATRAVÉS DA METODOLOGIA QUE APRESENTAM DRD IGUAL OU MENOR A 1% QUANDO COMPARADOS AO MELHOR PONTO OBTIDO.	116
FIGURA 49 – PONTOS OBTIDOS ATRAVÉS DA METODOLOGIA QUE APRESENTAM DRD IGUAL OU MENOR A 1% QUANDO COMPARADOS AO MELHOR PONTO OBTIDO.	117

FIGURA 50 – CURVA DE TENDÊNCIA POR FAIXA ETÁRIA DOS PONTOS OBTIDOS ATRAVÉS DA METODOLOGIA QUE APRESENTAM <i>DRD</i> IGUAL OU MENOR A 1% QUANDO COMPARADOS AO MELHOR PONTO OBTIDO.	118
FIGURA 51 – CURVA DE TENDÊNCIA DOS PONTOS OBTIDOS ATRAVÉS DA METODOLOGIA QUE APRESENTAM <i>DRD</i> IGUAL OU MENOR A 1% QUANDO COMPARADOS AO MELHOR PONTO OBTIDO PARA MULHERES E HOMENS.	119
FIGURA 52 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AOS HOMENS ENTRE 40 E 50 ANOS.	139
FIGURA 53 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AOS HOMENS ENTRE 50 E 60 ANOS.	140
FIGURA 54 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AOS HOMENS COM IDADE ACIMA DE 60 ANOS.	141
FIGURA 55 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AS MULHERES ENTRE 40 E 50 ANOS.	142
FIGURA 56 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AS MULHERES ENTRE 50 E 60 ANOS.	143
FIGURA 57 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AS MULHERES COM IDADE ACIMA DE 60 ANOS.	144

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – INTENSIDADES E ORIENTAÇÕES DAS CARGAS APLICADAS SOBRE O FÊMUR PARA SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.	49
TABELA 2 – INTENSIDADES E ORIENTAÇÕES DAS CARGAS APLICADAS SOBRE O FÊMUR PARA SIMULAÇÃO DE UMA CAMINHADA.	53
TABELA 3 – PRINCIPAIS INFORMAÇÕES COLETADAS DOS INDIVÍDUOS UTILIZADOS NO ESTUDO	77
TABELA 4 – INFORMAÇÕES DA MALHA DE ELEMENTOS FINITOS DE CADA UM DOS INDIVÍDUOS UTILIZADOS NO ESTUDO	81
TABELA 5 – FORÇAS, INTENSIDADES E DIREÇÕES UTILIZADAS NO CARREGAMENTO APLICADO SOBRE OS FÊMURES.	81
TABELA 6 – PRINCIPAIS PARÂMETROS DO MODELO DE STANFORD ISOTRÓPICO.	90
TABELA 7 – QUANTIFICAÇÃO DA <i>DRD</i> (%) PELA COMPARAÇÃO DAS VÁRIAS SOLUÇÕES DAS ANÁLISES CONSIDERANDO A ABORDAGEM ORIGINAL DO MODELO DE STANFORD APLICADO AO FÊMUR.	99
TABELA 8 – QUANTIFICAÇÃO DA <i>DRD</i> (%) PELA COMPARAÇÃO DAS VÁRIAS SOLUÇÕES DAS ANÁLISES CONSIDERANDO A ABORDAGEM COM TODAS AS MODIFICAÇÕES DO MODELO DE STANFORD APLICADO AO FÊMUR.	101
TABELA 9 – MELHORES PARÂMETROS OBTIDOS COM A METODOLOGIA PROPOSTA E SUA RESPECTIVA <i>DRD</i> EM RELAÇÃO À TC PARA O INDIVÍDUO M54 UTILIZANDO O MODELO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA DE STANFORD EM SUA ABORDAGEM ORIGINAL	104
TABELA 10 – MELHORES PARÂMETROS OBTIDOS COM A METODOLOGIA PROPOSTA E SUA RESPECTIVA <i>DRD</i> EM RELAÇÃO À TC PARA O INDIVÍDUO M54 UTILIZANDO O MODELO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA DE STANFORD COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS	110
TABELA 11 – MELHORES PARÂMETROS OBTIDOS NA SUPERFÍCIE DE RESPOSTA E SUA RESPECTIVA <i>DRD</i> EM RELAÇÃO À TC PARA TODOS OS INDIVÍDUOS UTILIZANDO O MODELO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA DE STANFORD COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS	113
TABELA 12 – COEFICIENTES DE CADA UMA DAS CURVA DE TENDÊNCIA E SEU RESPECTIVO R^2	119

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	– <i>American College of Radiology</i>
ARF	– Ativação, reabsorção e formação óssea
ATQ	– Artroplastia total de Quadril
Bonemat	– <i>Bone Material</i>
C3D4	– Elemento finito tetraédrico linear, nomeado pelo <i>software</i> Abaqus como C3D4 (<i>Continuum, three-dimensional with 4 nodes</i>)
C3D10	– Elemento finito tetraédrico quadrático, nomeado no <i>software</i> Abaqus como C3D10 (<i>Continuum, three-dimensional with 10 nodes</i>)
CAAE	– Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	– Comitê de Ética e Pesquisa
DED	– Densidade de energia de deformação
DEDM	– Densidade de energia de deformação mássica
DEMEC	– Departamento de Engenharia Mecânica
DEXA	– Absorciometria por Raio-x de Dupla Energia do inglês <i>Dual-Energy X-ray absorptiometry</i>
DICOM	– <i>Digital Imaging and Communication Medicine</i>
DSO	– <i>Design Space Optimization</i>
EI	– Melhoria Esperada, do inglês <i>Expected Improvement</i>
ESP	– <i>European Spine Phantom</i>
Fortran	– <i>Formula translation</i>
HA	– Hidroxiapatita
HU	– Unidades de Hounsfield (do inglês, <i>Hounsfield Units</i>)
K_2HPO_4	– Fosfato monoácido de potássio
LaSCom	– Laboratório de Mecânica dos Sólidos Computacional
LC-1	– Caso de carregamento 1 (do inglês, <i>Load case-1</i>)
LC-2	– Caso de carregamento 2 (do inglês, <i>Load case-2</i>)

LC-3	– Caso de carregamento 3 (do inglês, <i>Load case-3</i>)
Matlab	– <i>Matriz Laboratory (software matemático)</i>
MEF	– Método dos Elementos Finitos
OPG	– Osteoprotegerina
PI	– Probabilidade de melhoria, do inglês <i>Probability of improvement</i>
PTH	– Hormônio da paratireoide
RANK	– Receptor ativador do fator nuclear k-B
RANKL	– Ligante ativador do receptor do fator nuclear k-B
SUS	– Sistema Único de Saúde
TC	– Tomografia Computadorizada
TCLE	– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF- β	– Fator de transformação do crescimento β
UFPR	– Universidade Federal do Paraná
UMAT	– Subrotina do <i>software</i> Abaqus denominada <i>User material</i>
UMB	– Unidade Multicelular Básica

Lista de símbolos

Alfabeto grego

α	– Velocidade de remodelação na região denominada zona morta
α_R	– Taxa de reabsorção óssea
α_F	– Taxa de formação óssea
α_D	– Taxa de dano
$\beta(\rho)$	– Função auxiliar do modelo isotrópico para a função <i>Power Law</i> do módulo de Young em função da densidade
β_{inf}	– Valor da função auxiliar do modelo isotrópico para a função <i>Power Law</i> do módulo de Young para $\rho \leq \rho_{trans}$
β_{sup}	– Valor da função auxiliar do modelo isotrópico para a função <i>Power Law</i> do módulo de Young para $\rho > \rho_{trans}$
Δt	– Intervalo de tempo referente ao período do processo de remodelação óssea utilizando o número de ciclos de carregamento diário
Δ	– Intervalo do valor de densidade em que é aplicado modificações no calculo de algumas variáveis
ε	– Deformação
ε_{ij}	– Componente genérica do tensor de deformações
ε_{min}	– Valor de deformação de referência correspondente ao limite inferior da zona morta
ε_{max}	– Valor de deformação de referência correspondente ao limite superior da zona morta
θ_j	– Parâmetro de ajuste do núcleo de covariância
κ	– Núcleo de covariância
λ	– Vetor de covariância
Λ	– Covariância entre dois pontos
$\mathbf{\Lambda}$	– Matriz de covariância
μ	– Média da distribuição de Gauss

μ_Y	– Média do campo aleatório (amostral) $\mathbf{Y}(\mathbf{X})$
$\hat{\mu}_Y$	– Estimativa, conforme a máxima verossimilhança, de μ_Y
ν	– Coeficiente de Poisson
ν_{inf}	– Coeficiente de Poisson para $\rho \leq \rho_{trans}$
ν_{inf}	– Coeficiente de Poisson para $\rho > \rho_{trans}$
ρ	– Densidade óssea aparente
$\dot{\rho}$	– Taxa de evolução da densidade óssea aparente
ρ_{agua}	– Densidade da água
ρ_{cb}	– Máxima densidade encontrada no osso cortical
ρ_{el}	– Densidade obtida pelo <i>software</i> Bonemat para cada elemento da malha
ρ_{inf}	– Valor de densidade referente ao limite inferior do intervalo 2Δ
ρ_{min}	– Mínimo valor de densidade encontrado no osso trabecular
ρ_{sup}	– Valor de densidade referente ao limite superior do intervalo 2Δ
ρ_t	– Densidade do tecido ósseo com porosidade nula
ρ_{trans}	– Valor de densidade de transição
ρ_{ASH}	– Densidade cinza
ρ_{TC}	– Densidade obtida de uma TC
$\rho(\mathbf{x}^{(i)})$	– Campo de densidades numérico referente aos parâmetros $\mathbf{x}^{(i)}$
σ^2	– Variância da distribuição de Gauss
$\hat{\sigma}_Y$	– Estimativa, conforme a máxima verossimilhança, de σ_Y
$\bar{\sigma}$	– Tensão no material a nível contínuo (macroescala)
$\bar{\sigma}_i$	– Tensão no material a nível contínuo associado ao carregamento do tipo i
$\bar{\sigma}_t$	– Tensão efetiva a nível de tecido
$\bar{\sigma}_{ti}$	– Tensão efetiva a nível de tecido associado ao carregamento do tipo i
σ_Y	– Desvio padrão de \mathbf{Y}
σ_Y^2	– Variância de \mathbf{Y}

ϕ	– Função de densidade de probabilidade da distribuição de Gauss
Φ	– Função de distribuição acumulada
Φ_q	– Critério combinado que computa os termos d_j e J_j
ψ	– Estímulo tensorial diário a nível contínuo
ψ_F	– Estímulo mecânico relacionado ao ponto F
ψ_I^*	– Estímulo de referência relacionado ao limite inferior do intervalo referente à zona morta
ψ_R	– Estímulo mecânico relacionado ao ponto R
ψ_S^*	– Estímulo de referência relacionado ao limite superior do intervalo referente à zona morta
ψ_t	– Estímulo tensorial diário a nível de tecido ósseo
ψ_t^*	– Estímulo de equilíbrio a nível de tecido ósseo, o qual caracteriza a zona morta
ψ_w	– Largura da zona morta
ψ_{w_1}	– Parcela 1 da largura da zona morta
ψ_{w_2}	– Parcela 2 da largura da zona morta
ψ_{DEDM}	– Estímulo mecânico de DEDM
ψ_{DEDM}^*	– Estímulo de DEDM de equilíbrio
ω	– Acúmulo de dano
ω_{crit}	– Valor crítico de dano

Alfabeto Latino

A	– Constante referente à função de tendência
$b(\rho)$	– Constante que define a função <i>Power Law</i>
b_{inf}	– Constante que define a função <i>Power Law</i> para $\rho \leq \rho_{trans}$
b_{sup}	– Constante que define a função <i>Power Law</i> para $\rho > \rho_{trans}$
B	– Constante de tempo referente ao modelo de remodelação óssea de Weinans <i>et al.</i> (1992)

B_1	– Constante empírica referente ao modelo de remodelação óssea de Li <i>et al.</i> (2007)
c	– Constante que determina a velocidade da remodelação óssea
c_1	– Constante 1 que determina a velocidade da remodelação óssea
c_2	– Constante 2 que determina a velocidade da remodelação óssea
c_3	– Constante 3 que determina a velocidade da remodelação óssea
c_4	– Constante 4 que determina a velocidade da remodelação óssea
c_f	– Constante que determina a velocidade da formação óssea
c_r	– Constante que determina a velocidade da reabsorção óssea
C	– Tensor de rigidez do material
d	– Distância entre dois pontos quaisquer
d_j	– Distância única entre dois pontos
DRD	– Diferença relativa de densidades
DRD_{el}	– Diferença relativa de densidades elementar
$DRD^{(i)}$	– Diferença relativa de densidades em relação ao ponto $\mathbf{x}^{(i)}$
e	– Expoente referente à função de tendência
E	– Módulo de elasticidade do meio contínuo
$E[I(\mathbf{x})]$	– Melhoria esperada
$g^f(\psi_t)$	– função referente a formação de tecido ósseo
$g^r(\psi_t)$	– função referente a reabsorção de tecido ósseo
g_w^f	– função referente a formação de tecido ósseo na região denominada zona morta
g_w^r	– função referente a reabsorção de tecido ósseo na região denominada zona morta
\mathbf{H}	– Tensor <i>fabric</i>
J_j	– Quantidade de pares de pontos separados pela distância d_j
k	– Parâmetro que determina o tipo de norma da distância a ser empregada

m_e	– Expoente empírico
\mathbf{M}	Tensor material anisotrópico
n	– Número de dados experimentais
nc	– Número de ciclos de carregamento diário
nc_i	– Número de ciclos diário associado ao carregamento do tipo i
nd	– Número de variáveis de projeto
N	– Número de diferentes carregamentos
$N_1(\rho)$	– Equação cúbica utilizada na eliminação de descontinuidades de algumas variáveis
$N_2(\rho)$	– Equação cúbica utilizada na eliminação de descontinuidades de algumas variáveis
NEl	– Número total de elementos da malha de elementos finitos
$P[I(\mathbf{x})]$	– Probabilidade de melhoria
q_k	– Número de partições de cada variável no hipercubo latino
\dot{r}	– Taxa de formação ou reabsorção óssea superficial
s	– Desvio padrão da amostra
S	– Função do estímulo mecânico com deformação e dano acoplados
S_a	– Parâmetro que define a porcentagem de superfície interna ativa no processo de remodelação óssea
S_D	– Nível pretendido de DED-dano para a danificação óssea
S_F	– Nível pretendido de DED-dano para a formação óssea
S_R	– Nível pretendido de DED-dano para a reabsorção óssea
S_v	– Área superficial específica
$u(\rho)$	– Uma variável qualquer dependente de ρ e com descontinuidades em $\rho = \rho_{trans}$
$\bar{u}(\rho)$	– Uma variável qualquer dependente de ρ e com modificações para eliminação das descontinuidades em $\rho = \rho_{trans}$
u_{inf}	– Limite inferior de $u(\rho)$ para quando $\rho \rightarrow \rho_{trans}^+$

u_{sup}	– Limite superior de $u(\rho)$ para quando $\rho \rightarrow \rho_{trans}^-$
u_{trans}	– Variável qualquer dependente de ρ na região de transição
U	– Densidade de energia de deformação
U_i	– Densidade de energia de deformação decorrente do i -ésimo caso de carregamento
V	– Função de verossimilhança
\mathbf{x}	– Vetor de variáveis de projeto
\mathbf{x}^*	– Vetor de variáveis de projeto referente ao melhor ponto da superfície de resposta
$\mathbf{x}^{(i)}$	– i -ésima componente do conjunto de amostras
\mathbf{X}	– Conjunto de amostras
y_{alvo}	– Valor da função aproximada que deseja-se atingir
$y^{(i)}$	– i -ésima componente do vetor de resposta do metamodelo de Kriging
y_{min}	– Menor valor conhecido da função objetivo
$y_R(\mathbf{x})$	– Realização do processo aleatório
\mathbf{y}	– Vetor de resposta do metamodelo de Kriging
\hat{y}	– predição em um ponto não amostrado
\mathbf{Y}	– Processo aleatório
W_{nt}	– Função reguladora da remodelação óssea
Z_n	– Distribuição normal centrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	24
1.1	Objetivos	26
1.1.1	Objetivo Geral	26
1.1.2	Objetivos Específicos	27
1.2	Estrutura do texto	27
2	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	29
2.1	Planos de referência	29
2.2	Estrutura óssea	30
2.2.1	Fêmur	30
2.2.2	Tecido ósseo	32
2.2.3	Composição celular	33
2.2.4	Remodelação óssea	34
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	36
3.1	Alguns modelos de remodelação óssea	36
3.1.1	Modelos matemáticos de remodelação óssea considerando estímulo mecânico	36
3.1.1.1	Tecido ósseo com comportamento isotrópico, transversalmente isotrópico ou ortotrópico	36
3.1.1.2	Tecido ósseo com comportamento anisotrópico	41
3.1.2	Modelos matemáticos de remodelação óssea considerando estímulo biológico	42
3.1.3	Modelos de remodelação óssea multiescala	44
3.1.4	Modelos de remodelação óssea baseados em técnicas de otimização	46
3.2	Carregamentos aplicados ao fêmur	48
3.3	Calibração da TC	53
3.4	Atribuição de propriedades dos materiais de estruturas ósseas para modelos de elementos finitos	57
3.5	Caracterização de parâmetros de modelos de remodelação óssea	59
3.6	Principais contribuições do trabalho proposto	62
4	METAMODELAGEM E PROJETO DE EXPERIMENTOS	64
4.1	Projeto de experimentos	64
4.1.1	Hipercubo Latino	65
4.2	Construção do metamodelo de Kriging	67
4.3	CrITÉRIOS de preenchimento	69
4.3.1	Probabilidade de Melhoria	70
4.3.2	Melhoria Esperada	70

5	METODOLOGIA	72
5.1	Metodologia proposta para caracterização dos parâmetros de modelos de remodelação óssea	72
5.1.1	Primeira etapa: Construção do modelo sólido e recuperação de densidades	72
5.1.2	Segunda etapa: remodelação óssea computacional	73
5.1.3	Terceira etapa: Construção da estrutura geral	73
5.2	Métodos, parâmetros e variáveis adotados para validação da metodologia	76
5.2.1	Indivíduos participantes	76
5.2.2	Níveis de atividade física	76
5.2.3	Modelo de remodelação óssea e variáveis de projeto	77
5.2.4	Construção do modelo sólido do fêmur humano a partir de uma TC	78
5.2.5	Modelos de elementos finitos	80
5.2.6	Projeto de experimentos, metamodelo e critério de preenchimento	82
5.3	Modelo de remodelação de Stanford isotrópico e análise da unicidade de solução	83
5.3.1	Modificação nas curvas da taxa de remodelação óssea	85
5.3.2	Modificação na obtenção dos valores do módulo de elasticidade, coeficiente de Poisson e estímulo mecânico	86
5.3.3	Modelos sólidos de elementos finitos	88
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES	91
6.1	Unicidade do modelo de remodelação óssea de Stanford	91
6.1.1	Análise da unicidade do modelo de remodelação óssea aplicado a um bloco	91
6.1.2	Análise da unicidade do modelo de remodelação aplicado a um fêmur humano	99
6.2	Validação da metodologia de caracterização dos parâmetros de modelos de remodelação	104
6.3	Aplicação da metodologia de caracterização dos parâmetros de modelos de remodelação a diversos indivíduos	112
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	121
7.1	Conclusões	121
7.1.1	Unicidade do modelo de remodelação óssea de Stanford	121
7.1.2	Aplicação e validação da metodologia de caracterização dos parâmetros de remodelação proposta	122
7.2	Sugestões para trabalhos futuros	122
	REFERÊNCIAS	124

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO UTILIZADO NA ENTREVISTA COM OS INDIVÍDUOS PARTICIPANTES	135
APÊNDICE B – DISTRIBUIÇÕES DE DENSIDADES DOS FÊMURES DOS INDIVÍDUOS UTILIZADOS NA METODOLO- GIA	138
ANEXO A – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	145

1 INTRODUÇÃO

O osso é um tecido vivo, o qual possui extrema complexidade, devido sua estrutura apresentar regiões porosas, alta heterogeneidade, e anisotropia (GARCÍA *et al.*, 2002). É um material hierárquico sendo que diferentes escalas possuem diferentes níveis de organização (HELLMICH *et al.*, 2004a). Além disso, essa mesma estrutura apresenta propriedades mecânicas interessantes como, por exemplo, quando o osso está sob compressão, este apresenta comportamento similar ao aço, mesmo sendo três vezes mais leve e dez vezes mais flexível (DOBLARÉ; GARCÍA, 2002). Outra característica do tecido é que este está sobre constante mudança de sua estrutura e propriedades devido a sinais internos e externos como, por exemplo, influências hormonais, carregamentos mecânicos externos entre outros. Este processo de adaptação estrutural é denominado remodelação óssea (DOBLARÉ; GARCÍA, 2001; LEMAIRE *et al.*, 2004). Neste processo, o tecido antigo e danificado é substituído por um novo e saudável, o qual ocorre ao longo de toda a vida (LEMAIRE *et al.*, 2004).

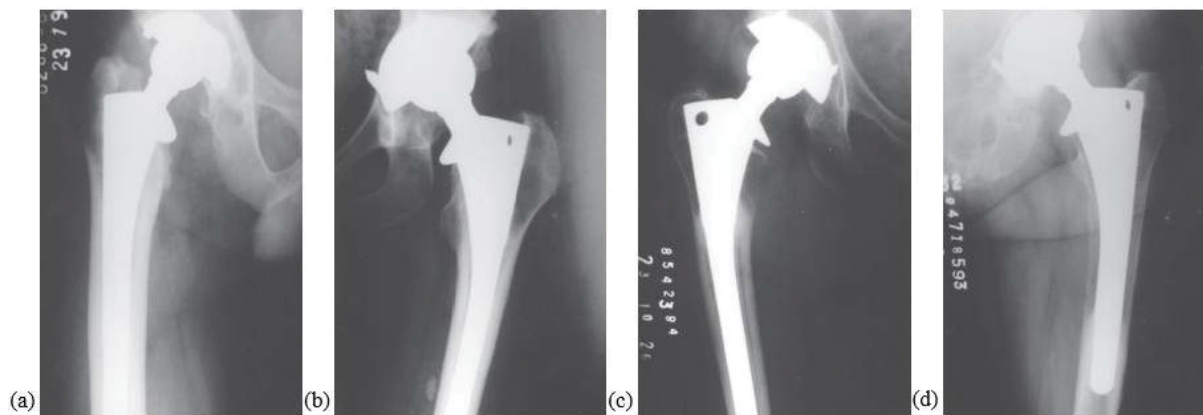
Devido ao osso ser um tecido vivo, este possui a capacidade de restaurar-se, por meio da remodelação óssea, bem como adoecer. Para o caso do fêmur humano, doenças como a osteoartrite, a qual afeta a cartilagem e, posteriormente, o tecido ósseo, a osteonecrose da cabeça femoral e a artrite reumatoide, são exemplos de anomalias que prejudicam a qualidade de vida do ser humano. Outra possibilidade é a ocorrência de lesões e fraturas, principalmente, no colo femoral. Uma das possibilidades para o tratamento dessas doenças que ocorrem no fêmur humano é a realização da Artroplastia Total de Quadril (ATQ). Este é um procedimento cirúrgico que tem como objetivo a substituição, seja total ou parcial, da articulação natural fraturada ou doente, por uma artificial. No mundo, a taxa anual de ATQ's realizadas aumentou cerca de 25% entre os anos de 2000 e 2009. Espera-se que este comportamento continue ao longo das próximas décadas, devido ao envelhecimento da população e, também, pelo desenvolvimento da medicina em países subdesenvolvidos (HOLZWARTH; COTOGNO, 2012). Nos EUA, cerca de 500.000 ATQ's são realizadas anualmente (GOVEIA *et al.*, 2015). No Brasil, segundo o Ministério da Saúde (2014), de janeiro de 2013 até setembro de 2014, foram feitos 14.773 procedimentos cirúrgicos, resultando em um aumento de 42% em relação ao número de procedimentos ocorridos durante o ano de 2012.

Quando é realizada uma instalação de uma prótese no fêmur, esta altera a distribuição de carregamentos ao longo do osso, o que induz uma adaptação do tecido. Com a colocação da prótese, as cargas passam a ser aplicadas diretamente ao componente que, por sua vez, transmite os esforços ao osso. Assim, esta transmissão pode acarretar em um nível de acentuada perda de densidade óssea (*stress shielding*¹) ou até, uma fratura. A adaptação ocorre de maneira singular para cada indivíduo, ainda que um mesmo tipo de prótese seja inserida (FIGURA 1).

¹ Blindagem de tensões, em tradução livre. Este é um fenômeno sem sintomas que compromete a estrutura do tecido e o sucesso do procedimento cirúrgico. O efeito é caracterizado pela redução de transmissão de esforços ao tecido hospedeiro, conduzindo a uma acentuada reabsorção óssea.

Isto ocorre devido a características únicas quanto ao carregamento, adaptação, sexo, idade, nível de exercícios físicos diários, alimentação, atividade hormonal entre outros.

FIGURA 1 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA DO FÊMUR DE QUATRO PACIENTES APÓS O PROCEDIMENTO DA ATQ COM O MESMO TIPO DE PRÓTESE



FONTE: Adaptado de Boschin e Alencar (2007)

LEGENDA: Distribuição de densidades (a) sem a ocorrência do *stress shielding*, (b) com *stress shielding* leve, (c) moderado e (d) grave.

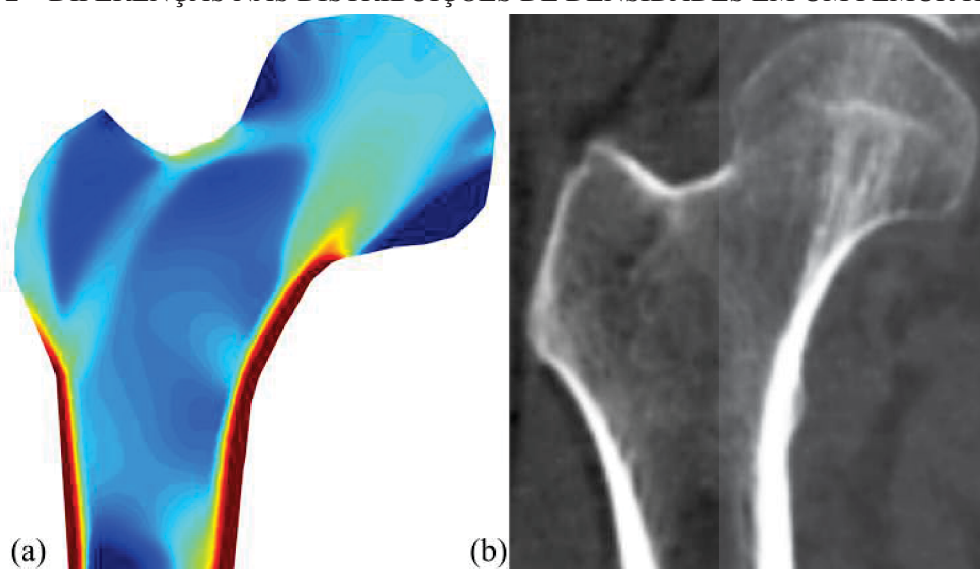
Concomitante à evolução da tecnologia, ocorreu um grande desenvolvimento em relação à medicina e diferentes áreas do conhecimento. Dessa forma, campos de estudos que, anteriormente, eram totalmente opostos quanto à pesquisa e desenvolvimento, puderam inicialmente ser aproximados e, dessa forma, estabelecer uma rede de conhecimentos, o que possibilitou o progresso para um patamar multidisciplinar. Esta multidisciplinaridade permitiu que a medicina fosse auxiliada pela engenharia, pois esta possui ferramentas numéricas que possibilitam um melhor entendimento do comportamento de diferentes fenômenos fisiológicos que ocorrem no corpo humano, bem como o desenvolvimento de equipamentos.

Uma das formas de auxílio é o desenvolvimento de modelos matemáticos com o intuito de obter uma descrição aproximada do comportamento do tecido ósseo. Por si só, estes modelos, geralmente, não possibilitam simulações numéricas. Assim, é necessário adicionar um tipo de método numérico para que a solução seja obtida. O método mais utilizado pela engenharia para a resolução de problemas em geral, os quais podem estar sujeitos às mais diversas e complexas condições de contorno e de geometria, é o Método dos Elementos Finitos (MEF). Este possibilita a execução de estudos extensivos, com baixo custo e em um curto período de tempo (DOBLARÉ *et al.*, 2002). O MEF permite, por exemplo, simulações de processos de fabricação (conformação mecânica, estampagem, operação de embutimento), análises térmicas (convecção e condução de calor), testes em geral (análise de impacto, ensaio de tração/compressão), bem como referentes à engenharia de estruturas (análise de tensões, vibrações, vida em fadiga). Para esta última, pode-se citar como exemplos simulações estruturais de prédios, barragens, pontes, aviões, carros, treliças, equipamentos e até mesmo tecidos do corpo humano.

Com a combinação entre o MEF e um modelo de remodelação óssea, é possível simular o comportamento do tecido conforme a aplicação de carregamentos. Para o caso do fêmur, ao

aplicar as cargas atuantes em uma caminhada, por exemplo, é possível obter uma distribuição de densidades. Esta, em sua fase de equilíbrio, caracteriza, de forma qualitativa, a morfologia de um fêmur. As FIGURAS 2a e 2b apresentam um campo de densidades numérico, obtido a partir de um modelo matemático de remodelação óssea e uma radiografia de um fêmur humano, respectivamente. Pode-se notar que existem discrepâncias entre as distribuições numérica e real das densidades, sendo a primeira uma representação qualitativa apenas, como posto anteriormente. Uma distribuição de densidades numérica que seja tão próxima quanto possível da distribuição real é de difícil obtenção, devido ao fato de que cada pessoa possui um campo único (Figura 3). Além disso, os parâmetros dos modelos de remodelação óssea são, geralmente, definidos de forma empírica não havendo uma configuração ideal, ou ótima, para cada pessoa.

FIGURA 2 – DIFERENÇAS NAS DISTRIBUIÇÕES DE DENSIDADES EM UM FÊMUR HUMANO.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Distribuições de densidades (a) numérica e (b) clínica.

Fica evidente, a partir das FIGURAS 2 e 3, que existem diferenças entre as distribuições, sejam elas clínica em relação à numérica ou, mesmo, entre as clínicas. Tais diferenças não são apenas de caráter visual, mas também, quanto a uma variação numérica. Esta variação pode ser minimizada, na forma de obtenção de parâmetros ótimos, para um dado modelo de remodelação, para que a distribuição numérica represente, de uma maneira adequada, aquela real. Este modelo, enfim, pode ser aplicado de forma única e exclusivamente a um indivíduo. Para tal, pode-se aplicar uma outra ferramenta da engenharia, a otimização matemática, que é um procedimento para a determinação de um valor ótimo para uma dada grandeza (parâmetro ou variável).

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Este estudo tem como objetivo propor, implementar e testar uma metodologia para caracterização dos parâmetros característicos de modelos de remodelação óssea com o intuito de

FIGURA 3 – SINGULARIDADE DOS CAMPOS DE DENSIDADES.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo de densidades de um indivíduo (a) de 31 anos e (b) de 62 anos.

obter um campo de densidades numérico semelhante ao campo gerado por uma dada Tomografia Computadorizada (TC) do fêmur humano.

1.1.2 Objetivos Específicos

Como objetivos específicos deste trabalho, podem-se destacar:

- (a) obter um modelo de elementos finitos com as densidades de um fêmur a partir de uma TC;
- (b) desenvolver um algoritmo que permita a obtenção de campos de densidades numéricos através de modelos de remodelação óssea e elementos finitos via *software* Abaqus;
- (c) analisar a unicidade numérica de respostas do modelo de remodelação óssea utilizado;
- (d) implementar um código geral em Matlab, com a metodologia proposta neste trabalho, que permita a obtenção dos parâmetros de modelos de remodelação óssea, através da comparação entre os campos de densidades numérico e clínico, e utilizando uma combinação das ferramentas de projeto de experimentos e metamodelagem.

1.2 Estrutura do texto

No corrente Capítulo são apresentadas algumas características do tecido ósseo, a sua capacidade de restauração, bem como as doenças que podem surgir neste tecido. Também são postas a interdisciplinariedade entre biologia, medicina e engenharia e como algumas

ferramentas da engenharia podem ser aplicadas à medicina com o intuito de ajudar a resolver algumas questões. Por fim, são apresentados os objetivos deste estudo.

No Capítulo 2 é realizada uma breve revisão bibliográfica de conceitos da fisiologia humana, tais como os planos de referência que caracterizam as divisões do corpo humano, a estrutura óssea e características do tecido ósseo.

No Capítulo 3 são expostos alguns modelos matemáticos de remodelação óssea e carregamentos aplicados ao fêmur para a simulação desses modelos. É apresentado um breve histórico da TC e suas formas de calibração. Também, são citados alguns trabalhos que utilizam a recuperação de densidades a partir de uma TC e outros que realizam a caracterização das propriedades do tecido ósseo. Por fim, são apresentadas as principais contribuições deste estudo.

O Capítulo 4 apresenta uma breve teoria sobre projeto de experimentos, metamodelos e critérios de preenchimentos utilizados neste estudo.

No Capítulo 5 são apresentadas as etapas necessárias para o desenvolvimento da metodologia proposta, são apontados todos os métodos, parâmetros e variáveis utilizados na implementação e validação da mesma. Por fim, são apresentados o modelo de remodelação óssea utilizado e todas as modificações nele inseridas visando a unicidade numérica de solução.

O Capítulo 6 é dividido em três seções. Na primeira são apresentados os resultados e discussões referentes às modificações sugeridas para o modelo de remodelação de Stanford isotrópico. Na segunda é mostrado o comportamento da metodologia com a utilização do modelo de Stanford original e, posteriormente, com as modificações propostas. Por fim, na terceira seção são apresentados e discutidos os resultados obtidos, com a metodologia proposta, para todos os indivíduos coletados.

No Capítulo 7 são apresentadas as conclusões obtidas com o desenvolvimento deste trabalho e algumas sugestões para os trabalhos futuros.

O Apêndice A apresenta o questionário semi estruturado utilizado na entrevista com os indivíduos participantes. O Apêndice B apresenta as figuras referentes ao campo de densidade do melhor ponto obtido na metodologia e ao da TC para todos os indivíduos participantes.

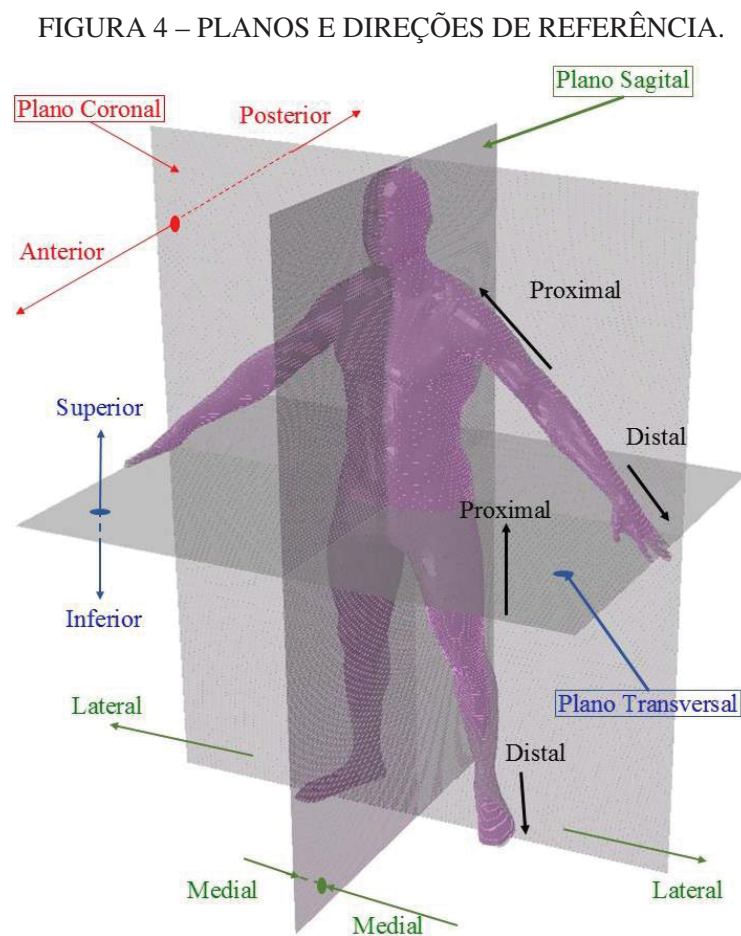
O Anexo A apresenta o termo de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Este Capítulo tem como objetivo apresentar uma revisão dos principais conceitos sobre a fisiologia humana, tais como os planos de referência que dividem o corpo humano, a estrutura óssea e características do tecido ósseo.

2.1 Planos de referência

Conforme descrito por Martini *et al.* (2012), as direções e os planos de referência são um padrão adotado para a apresentação da posição anatômica de diferentes regiões do corpo humano (FIGURA 4).



FONTE: A autora (2019).

A partir da FIGURA 4, o corpo humano pode ser dividido em três planos de referência ortogonais entre si:

- (a) **plano sagital:** divide o corpo humano em duas partes, sendo elas à direita e à esquerda do centro do corpo. A partir deste plano são definidas as direções lateral (mais afastada do plano sagital) e medial (próximo ao plano de referência);

- (b) **plano transversal:** plano horizontal que divide o corpo em partes denominadas superior e inferior. As direções a partir deste plano são postas como proximal (superior) e distal (inferior);
- (c) **plano coronal ou frontal:** plano que divide o corpo humano em seguimentos anterior e posterior.

2.2 Estrutura óssea

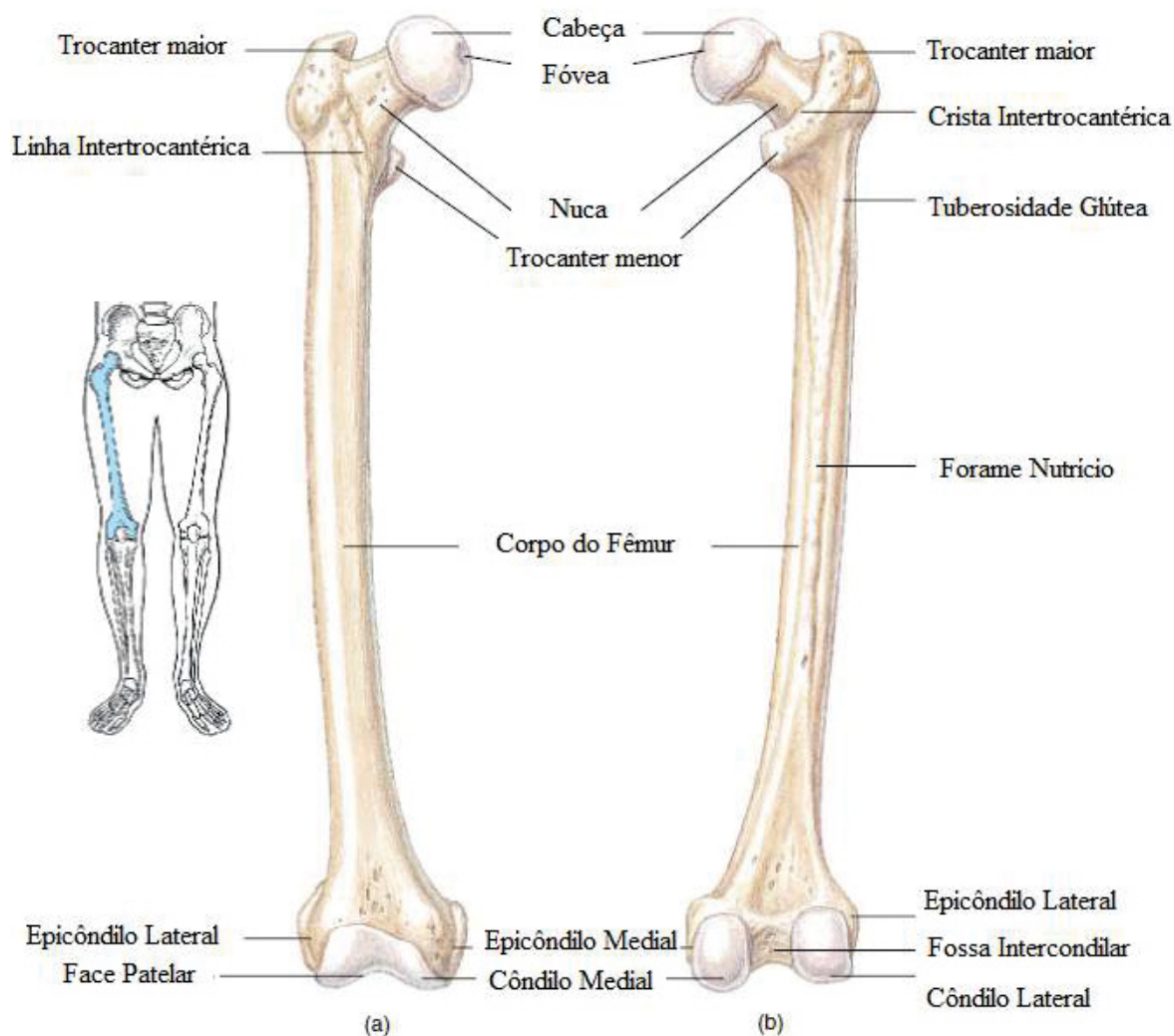
Nos seres vivos, a estrutura óssea possui, basicamente, duas funções principais. Uma delas é servir como uma estrutura de suporte, em que o peso corporal é transferido para um apoio, em geral, o solo. A outra função é a de proteção a diferentes órgãos vitais. Nesta seção, são apresentados alguns conceitos importantes sobre a fisiologia humana, tais como as características básicas dos tecidos que compõem o osso e as divisões referentes ao fêmur. E, por fim, são expostos alguns conceitos biológicos do processo de remodelação óssea.

2.2.1 Fêmur

O fêmur (FIGURA 5) é o osso mais longo, pesado e forte do corpo humano (MARTINI *et al.*, 2012; DRAKE *et al.*, 2004; GRAAFF, 2003; TORTORA, 2000). Por ser um osso longo, este é dividido em três regiões, proximal (cabeça femoral), medial (diáfise) e distal (extremidade inferior).

A porção proximal do fêmur (FIGURA 6) é composta por cabeça e colo femorais, além dos tubérculos. A cabeça femoral é de formato esférico e se articula com o acetábulo do quadril, sendo esta a articulação responsável pela movimentação dos membros inferiores (MARTINI *et al.*, 2012; DRAKE *et al.*, 2004). Na cabeça femoral, é encontrada uma depressão não articular, situada próxima à região central, denominada fôvea. Por meio desta depressão, o ligamento redondo, o qual é responsável pela estabilização da articulação do quadril, é fixado ao fêmur. Outra função importante é que a fôvea serve como entrada para as artérias que fazem a nutrição da região. Abaixo da cabeça, encontra-se o colo (também conhecido como nuca ou pescoço) e é responsável pela conexão entre as regiões proximal e média do osso. Um fato importante é que, devido ao estreitamento ocorrido da cabeça para o colo femoral, há uma maior probabilidade de ocorrência de fraturas em idosos nessa região. As protuberâncias lateral e medial da região proximal do fêmur são denominadas trocanter maior e trocanter menor, respectivamente. O trocanter maior está superiormente e lateralmente localizado em relação à diáfise femoral. Nesta porção do osso, estão conectados os músculos da região glútea da musculatura da coxa. Já o trocanter menor possui formato cônico e está situado posteriormente e imediatamente acima da junção entre diáfise e colo femoral (FIGURA 6). Nele estão inseridos os músculos psoas maior e ilíaco. (MARTINI *et al.*, 2012; DRAKE *et al.*, 2004; GRAAFF, 2003; TORTORA, 2000)

FIGURA 5 – FÊMUR DIREITO.



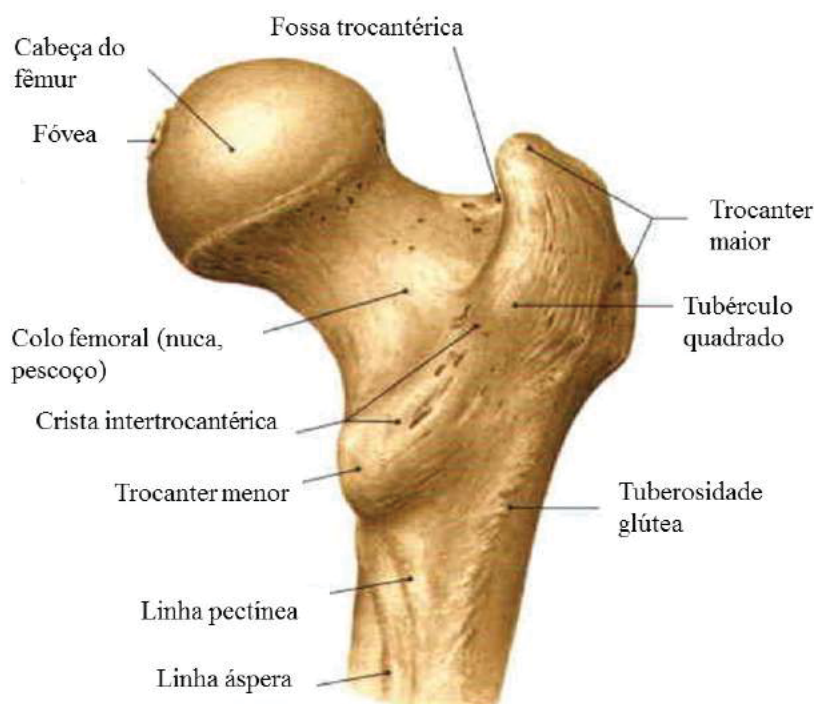
FONTE: Adaptado de Graaff (2003).

LEGENDA: Vistas (a) anterior e (b) posterior.

A diáfise femoral compreende toda a porção entre as regiões proximal e distal. Nela encontra-se a linha áspera, a qual serve para a inserção de vários músculos da coxa. Esta região do fêmur curva-se medialmente de modo que a articulação do joelho possa se aproximar da linha média do corpo humano. Esta curvatura é maior para as mulheres, devido ao quadril feminino ser maior. Sua seção transversal é praticamente cilíndrica, sendo formada por tecidos de alto e baixo níveis de densidade, denominados cortical e trabecular, respectivamente. Estes tecidos são melhor detalhados na próxima seção (DRAKE *et al.*, 2004; GRAAFF, 2003; TORTORA, 2000).

Por fim, a região distal do fêmur é a região que faz conexão com o joelho, formando, assim, a articulação do joelho. Na região distal são encontrados os côndilos, que atuam sobre a tíbia, e os epicôndilos. A patela está situada na porção anterior da articulação (DRAKE *et al.*, 2004; GRAAFF, 2003; TORTORA, 2000).

FIGURA 6 – REGIÃO PROXIMAL DO FÊMUR.



FONTE: Adaptado de Sobotta (2006).

2.2.2 Tecido ósseo

O osso é um tecido dinâmico e vivo, cuja estrutura e forma se adaptam continuamente. Este é um composto único de células vivas embebidas em uma estrutura tridimensional mineralizada semelhante a um favo de mel (LEMAIRE *et al.*, 2004). O tecido ósseo é o principal componente do esqueleto o qual tem como funções a proteção de órgãos vitais do corpo, como os contidos nas caixas torácicas e cranianas, o alojamento e a proteção da medula óssea (formadora das células do sangue), além de servir de suporte para os tecidos moles (DOBLARÉ *et al.*, 2004). Os ossos também proporcionam apoio aos músculos, transformando suas contrações em movimentos. Estes funcionam como depósito de cálcio, fosfato e outros íons, armazenando-os ou liberando-os, contribuindo para a manutenção das concentrações desses íons no corpo. Além dessas funções, o tecido ósseo é capaz de absorver toxinas e metais pesados, reduzindo os efeitos em outros tecidos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Os ossos são um tipo especializado de tecido conjuntivo formado pela matriz extracelular e células (osteócitos, osteoblastos e osteoclastos). A matriz extracelular é composta por substâncias orgânicas e inorgânicas. Na porção inorgânica, os íons mais comuns são o fosfato e o cálcio. Outros íons como bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato são encontrados em pequenas concentrações. A parte orgânica da matriz extracelular é composta por fibras colágenas¹, constituídas de colágeno do tipo I e por pequenas quantidades de proteoglicanos e

¹ As fibras colágenas são constituídas de colágeno. São fibras grossas e resistentes, distendendo-se pouco quando tensionadas e fornecendo certa flexibilidade ao tecido ósseo.

glicoproteínas². A combinação dos componentes orgânicos e inorgânicos conferem rigidez e resistência ao tecido ósseo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). Essas composições variam de acordo com a etnia, idade, sexo e com a ocorrência ou não de algum tipo de doença (DOBLARÉ *et al.*, 2004).

A organização do tecido ósseo é altamente hierarquizada e envolve diversas estruturas. Considerando uma visão macroscópica, o tecido pode ser segregado em regiões de alta e baixa porosidade, as quais são encontradas em vários ossos do corpo humano. Nos ossos longos, em especial o fêmur, as epífises³ são formadas por osso esponjoso recoberto por uma camada de tecido compacto. A diáfise (parte cilíndrica e central) possui tecido ósseo compacto formando uma casca de espessura considerável, o qual envolve o canal medular, sendo este composto por tecido de alta porosidade (WANG *et al.*, 2010; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

O tecido ósseo cortical contém estruturas lamelares cilíndricas conhecidas como ósteons ou sistemas Haversianos, cujo tamanho varia em torno de 200 μ m. É um tecido de alta densidade e sua porosidade varia entre 5 e 10%. A porosidade é geralmente atribuída aos canais Haversianos⁴, canais de Volkmann⁵ e às cavidades reabsortivas. Estas cavidades são espaços temporários criados pelas células de reabsorção óssea (osteoclastos) no estágio inicial da remodelação óssea. O espaço ocupado pelos canais é relativamente pequeno, contribuindo aproximadamente com 10% da porosidade total (WANG *et al.*, 2010).

O tecido trabecular é encontrado na metáfise⁶, epífise e cavidades medulares de ossos longos. Sua estrutura, menos densa, assemelha-se a uma rede de treliças espaciais (trabéculas), as quais se interligam formando uma trama espacial com vazios que podem ser preenchidos com fluidos (NORITOMI, 2000) e possuem espessura de aproximadamente 200 μ m. A porosidade deste tecido varia de 75 a 95% (WANG *et al.*, 2010).

2.2.3 Composição celular

Para a realização de diversas funções como formação e reabsorção óssea, homeostase mineral e reparo ósseo, as células assumem formas especializadas distintas pela morfologia, função e localização características. Podem ter origem a partir de duas linhagens celulares: uma linha de células-tronco mesenquimais e uma de hematopoiéticas. A mesenquimal é composta por osteoprogenitores, preosteoblastos, osteoblastos, células de revestimento do osso e osteócitos

² As proteoglicanas, assim como as glicoproteínas, são formadas por proteínas e açúcares. Contudo, elas se diferenciam pela quantidade e disposição das cadeias laterais de açúcares. As proteoglicanas podem possuir até 95% do seu peso em carboidratos, enquanto as glicoproteínas contêm de 1%-60%.

³ A epífise está localizada próximo às extremidades do osso.

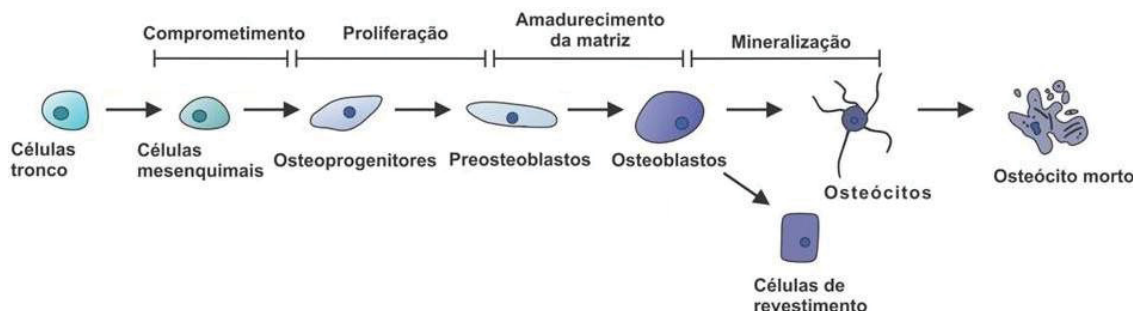
⁴ O osso cortical humano adulto contém estruturas lamelares cilíndricas conhecidas como ósteons ou canais Haversianos. Os canais Haversianos estão localizados no centro dos ósteons e contêm vasos sanguíneos e nervos com diâmetro médio de 50 μ m.

⁵ Os canais de Volkmann são canais transversais que conectam os canais de Haversianos uns aos outros.

⁶ A metáfise é uma zona de crescimento de um osso, situada entre a epífise e a diáfise.

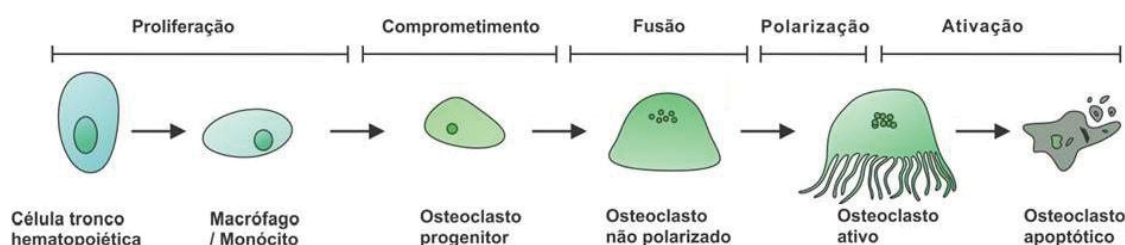
(FIGURA 7). A linha de células-tronco hematopoiéticas consiste em macrófago⁷ ou monócitos e osteoclastos progenitor, não polarizado e ativo (FIGURA 8) (BUCKWALTER *et al.*, 1995).

FIGURA 7 – LINHAGEM DE OSTEÓBLASTOS.



FONTE: Daniel (2013).

FIGURA 8 – LINHAGEM DE OSTEÓCLASTOS.



FONTE: Daniel (2013).

Os osteócitos têm como função primária proporcionar mecanossensibilidade ao tecido a partir de excitações mecânicas, como a deformação da matriz extracelular ou mesmo o fluxo de fluidos, além de serem responsáveis pela mecanotransdução. Esta é a capacidade de desencadear uma resposta corrente frente ao estímulo mecânico através de fatores bioquímicos, os quais afetam osteoblastos e osteoclastos (SANTOS *et al.*, 2009). Os osteoblastos são responsáveis pela formação da matriz orgânica inicial e por mineralizar o tecido com hidroxiapatita (mineral responsável pela rigidez óssea). Os osteoclastos são encontrados, com frequência, reabsorvendo tecido na superfície trabecular, em cavidades conhecidas como lacunas de Howship⁸, ou no osso cortical, nos canais Haversianos (DANIEL, 2013).

2.2.4 Remodelação óssea

O anatomista Julius Wolff⁹ publicou, em meados do século XIX, alguns artigos que descrevem a relação entre as orientações da estrutura óssea e as cargas atuantes sobre o osso. Esta relação estabelece que o osso se adapta funcionalmente a estímulos devidos a carregamentos mecânicos externos, orientando-se para alinhar as trabéculas em cada região com as direções das tensões principais (BRAND, 2010). Após esta verificação, muitos pesquisadores iniciaram a

⁷ Os macrófagos são reconhecidos como as células de limpeza do corpo tendo como função primária fagocitar partículas, sejam elas restos celulares, partículas inertes ou microrganismos.

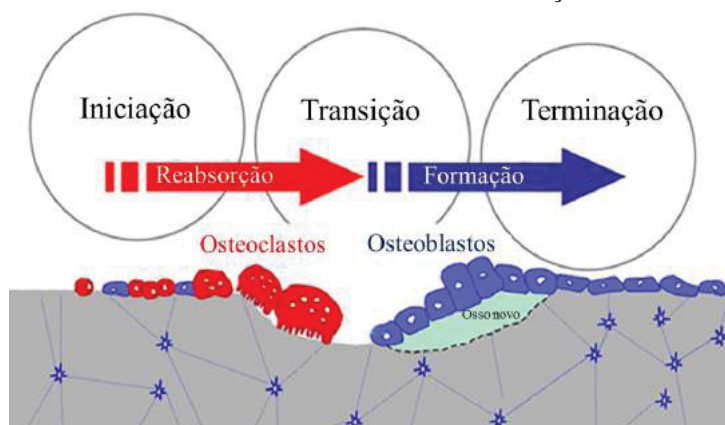
⁸ As lacunas de Howship são depressões na matriz óssea, formadas a partir da reabsorção óssea realizada pelos osteoclastos.

⁹ Julius Wolff foi um anatomista e cirurgião nascido em março de 1836 na Prússia Ocidental.

investigação sobre este assunto. Anos mais tarde foi verificado que a orientação das trabéculas e a porosidade no meio estão ligadas, não só a aspectos mecânicos, ou seja, às forças atuantes sobre o osso, mas, também, a aspectos biológicos e químicos. Segundo Lemaire *et al.* (2004), mesmo após o desenvolvimento e o crescimento longitudinal do esqueleto, o osso mantém a capacidade de mudar sua estrutura interna, por meio da contínua remoção de pequenas quantidades de tecido antigo e danificado, bem como da reposição destas áreas por uma nova matriz orgânica, seguida de sua mineralização em um processo denominado remodelação óssea. A reabsorção e a formação atuam durante toda a vida de um indivíduo e evitam o acúmulo de microdanos na estrutura óssea. Cerca de 10% do tecido ósseo de um indivíduo é renovado a cada ano (PROFF; RÖMER, 2009).

Na remodelação óssea, a reabsorção realizada pelos osteoclastos é seguida pela formação osteoblástica, de modo que as lacunas reabsorvidas são preenchidas até o nível original. A remodelação óssea tem sido descrita como um ciclo que consiste em ativação, reabsorção, inversão e formação. Segundo Matsuo e Irie (2008), outra abordagem conveniente é descrever o processo observando a comunicação entre osteoclastos e osteoblastos. Desse modo, pode-se dividir o processo nas fases de iniciação, transição e terminação (FIGURA 9).

FIGURA 9 – PROCESSO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.



FONTE: Adaptado de Matsuo e Irie (2008).

Na etapa de iniciação, ocorre a diferenciação de monócitos em osteoclastos, seguida do início da reabsorção a qual dura em torno de três semanas. Com o avanço da atividade osteoclástica, os osteoclastos sinalizam a transição. A fase de transição é iniciada e ocorre a ativação de osteoblastos para o início da deposição de tecido ósseo. Este processo ocorre durante aproximadamente três meses. Por fim, na fase de terminação, a formação de tecido ósseo é concluída de forma gradual (MATSUO; IRIE, 2008).

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo são expostos alguns modelos matemáticos de remodelação óssea, além de uma revisão da bibliografia a cerca dos carregamentos aplicados ao fêmur com vista à simulação desses modelos via MEF. Também é apresentado um breve histórico da TC e métodos para a sua calibração. O Capítulo busca, principalmente, caracterizar o estado da arte no tocante à recuperação de densidades a partir de uma TC com vistas à identificação das propriedades do tecido ósseo relativas a modelos de remodelação. Por fim, são apresentadas as principais contribuições propostas nesse estudo.

3.1 Alguns modelos de remodelação óssea

Após os estudos de Julius Wolff na área de remodelação óssea, muitos pesquisadores se dedicaram a este tema. Notam-se vários avanços nas áreas das ciências biológicas e exatas. Na engenharia, foram desenvolvidos muitos estudos buscando representar o processo de remodelação óssea por meio de modelos matemáticos. A maioria destes modelos considera que a remodelação óssea é iniciada em decorrência de um estímulo, o qual pode ser de caráter mecânico (tensão, deformação, densidade de energia de deformação), biológico (interações celulares) e/ou químico (fármacos).

3.1.1 Modelos matemáticos de remodelação óssea considerando estímulo mecânico

Nesta seção são abordados alguns dos modelos de remodelação óssea que possuem variáveis mecânicas como vetor para o processo. Para uma melhor apresentação, a seção é dividida de acordo com a hipótese proposta para o comportamento mecânico do tecido.

3.1.1.1 *Tecido ósseo com comportamento isotrópico, transversalmente isotrópico ou ortotrópico*

A teoria do mecanostato, a qual descreve como os grupos celulares existentes nos ossos se unem para remodelar o tecido, é descrita, entre outros trabalhos, no de Frost *et al.* (1969). A teoria prevê que o aumento do estímulo mecânico modifica suas propriedades, como a resistência mecânica e a densidade, e que o desuso para com o estímulo, aumenta os níveis de reabsorção e, conseqüentemente, conduz à perda de densidade óssea. Um dos primeiros modelos matemáticos elaborados com o intuito de descrever o processo de remodelação óssea foi desenvolvido no estudo de Cowin e Hegedus (1976).

O conceito de zona morta (ou zona ócia ou *lazy zone*) foi originalmente sugerido em um contexto experimental no trabalho desenvolvido por Carter (1984) e analisado, entre outros, em Huiskes *et al.* (1987). Esta é uma região do modelo onde o estímulo gerado não modifica as propriedades do osso. Uma distribuição de densidade de energia de deformação (DED) limitada

define esta região de equilíbrio. Nessa abordagem, a DED atua como estímulo mecânico para a remodelação óssea interna¹. Uma extensão desse trabalho é relatada nos trabalhos de Weinans *et al.* (1992) e Weinans *et al.* (1994), onde a densidade de energia de deformação mássica (DEDM) é utilizada como estímulo mecânico (ψ_{DEDM}). Nesse trabalho, a evolução da densidade mássica do tecido ($\dot{\rho}$) é escrita como

$$\dot{\rho} = \begin{cases} B[\psi_{DEDM} - \psi_{DEDM}^*(1 - \psi_w)]^3 & \text{se } \psi_{DEDM} \leq \psi_{DEDM}^*(1 - \psi_w), \\ 0 & \text{se } \psi_{DEDM}^*(1 - \psi_w) < \psi_{DEDM} < \psi_{DEDM}^*(1 + \psi_w), \\ B[\psi_{DEDM} - \psi_{DEDM}^*(1 + \psi_w)]^2 & \text{se } \psi_{DEDM}^*(1 + \psi_w) \leq \psi_{DEDM}, \end{cases} \quad (3.1)$$

onde B é chamado constante de tempo, ψ_{DEDM}^* é o estímulo de DEDM de equilíbrio, ψ_w é uma constante que define metade da largura da zona morta. Tanto o trabalho de Huiskes *et al.* (1987), como os trabalhos de Weinans *et al.* (1992) e Weinans *et al.* (1994), são aplicados a modelos bidimensionais de um fêmur humano.

O estudo desenvolvido por Beaupré *et al.* (1990b) considera o fato de que as atividades osteoblásticas e osteoclásticas na remodelação interna, ocorrem na superfície do osso trabecular para, assim, formular uma teoria de formação e reabsorção ósseas. No trabalho, o estímulo mecânico a nível tecidual atuante é dependente da tensão efetiva a nível do tecido ósseo, tal que

$$\psi_t = \left(\sum_{i=1}^N nc_i \bar{\sigma}_{t_i}^{m_e} \right)^{\frac{1}{m_e}}, \quad (3.2)$$

onde N é o número de diferentes carregamentos, m_e é uma constante empírica, nc_i é o número de ciclos diário e $\bar{\sigma}_{t_i}$ é a tensão efetiva no tecido ósseo, conforme o carregamento do tipo i . A taxa de remodelação óssea, \dot{r} , é determinada a partir do valor de estímulo mecânico, como

$$\dot{r} = \begin{cases} c_1(\psi_t - \psi_t^*) + (c_1 - c_2)\psi_{w_1} & \text{se } (\psi_t - \psi_t^* < -\psi_{w_1}), \\ c_2(\psi_t - \psi_t^*) & \text{se } (-\psi_{w_1} \leq \psi_t - \psi_t^* < 0), \\ c_3(\psi_t - \psi_t^*) & \text{se } (0 \leq \psi_t - \psi_t^* \leq +\psi_{w_2}), \\ c_4(\psi_t - \psi_t^*) + (c_3 - c_4)\psi_{w_2} & \text{se } (\psi_t - \psi_t^* > +\psi_{w_2}), \end{cases} \quad (3.3)$$

sendo c_1 , c_2 , c_3 e c_4 as velocidades de remodelação óssea, ψ_{w_1} e ψ_{w_2} valores do estímulo que compõem a largura da região central, onde as atividades celulares ocorrem de acordo com as velocidades de remodelação c_2 e c_3 . Estas regiões, ψ_{w_1} e ψ_{w_2} , estão à esquerda e à direita do estímulo de referência, ψ_t^* , respectivamente. A variável ψ_t é o estímulo de tensão diário no tecido. Em Beaupré *et al.* (1990a), os autores utilizam o modelo de remodelação óssea considerando-o com diferentes configurações para suas variáveis. Neste trabalho, há a incorporação de uma zona de equilíbrio, além de que, a equação que rege o modelo é simplificada, sendo a taxa de

¹ A remodelação óssea interna está relacionada com o ganho e/ou perda óssea de um indivíduo na fase adulta, sendo que este processo pode ocorrer devido variações hormonais, atividades físicas ou ainda devido alguma doença. A remodelação óssea externa é a variação de forma, volume e massa óssea, por exemplo, devido ao crescimento.

remodelação, \dot{r} , definida como

$$\dot{r} = \begin{cases} c [\psi_t - (\psi_t^* - \psi_w)] & \text{se } \psi_t < (\psi_t^* - \psi_w), \\ 0 & \text{se } (\psi_t^* - \psi_w) \leq \psi_t \leq (\psi_t^* + \psi_w), \\ c [\psi_t - (\psi_t^* + \psi_w)] & \text{se } \psi_t > \psi_t^* + \psi_w, \end{cases} \quad (3.4)$$

onde c é a velocidade de remodelação óssea e ψ_w é a metade da largura da zona morta.

Um importante modelo de remodelação óssea foi desenvolvido no estudo de Jacobs (1994). Este tem como base o trabalho de Beaupré *et al.* (1990a), o qual também utiliza a tensão efetiva a nível contínuo como variável principal do estímulo mecânico em um modelo bidimensional do fêmur humano. O estímulo mecânico (ψ_t) e a taxa de remodelação óssea superficial (\dot{r}) são expressos conforme Beaupré *et al.* (1990a).

Um avanço na análise por MEF do processo de remodelação óssea, é a utilização de elementos finitos tridimensionais. Nesta linha, no trabalho de Stülpner *et al.* (1997) são realizadas análises de remodelação óssea considerando um modelo que descreve o processo utilizando a deformação equivalente (efetiva) como estímulo mecânico e empregando-se o conceito de zona morta.

O tecido ósseo com comportamento ortotrópico é considerado no trabalho apresentado por Pettermann *et al.* (1997). Este modelo permite a remodelação óssea levando em consideração, não só a distribuição espacial da densidade, mas, também, as orientações dependentes dos parâmetros de rigidez e dos eixos principais do material. A aplicação é apresentada em um modelo bidimensional de um fêmur proximal.

O trabalho desenvolvido por Hazelwood *et al.* (2001) geram uma grande evolução nos modelos isotrópicos de remodelação óssea, através da inserção do conceito de dano. Nesse trabalho é inserida a sequência completa da ARF (ativação, reabsorção e formação óssea) da UMB² (Unidade Multicelular Básica). O modelo constitutivo para a remodelação óssea é utilizado para abordar as diferenças no comportamento da remodelação como se um elemento de volume de osso estivesse submetido a desuso ou sobrecarga e para simular doenças ósseas e o respectivo tratamento.

Quando um modelo matemático de remodelação óssea é formulado, geralmente, uma variável é escolhida como estímulo para as interações celulares. No trabalho de McNamara e Prendergast (2007), duas variáveis são definidas como responsáveis pelo estímulo das células de reabsorção e formação óssea: a deformação e o microdano. Quatro combinações desses estímulos são propostas nesse trabalho:

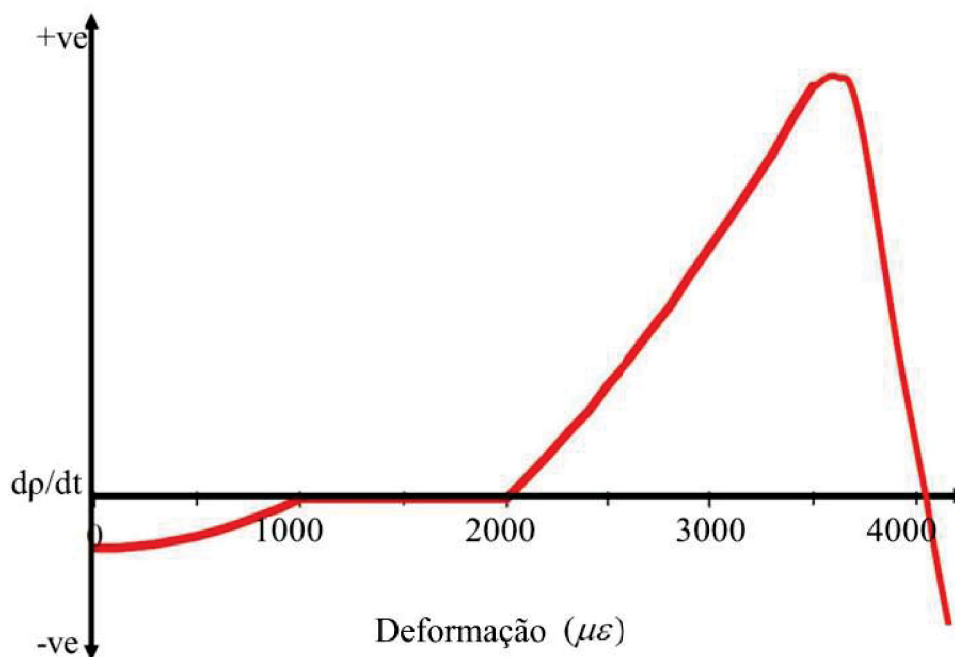
(a) deformação;

² O osso é renovado continuamente durante a vida adulta por células ósseas de diferentes origens, que se organizam no tempo e espaço promovendo a substituição do osso antigo por um recém sintetizado, e esta estrutura assim organizada é chamada de unidade multicelular básica (UMB). Esta unidade é composta por osteoclastos e por osteoblastos.

- (b) dano;
- (c) combinação de deformação e dano;
- (d) ou deformação ou dano, com a remodelação por dano priorizada quando a variável de dano atinge um valor crítico.

A FIGURA 10 apresenta o comportamento da taxa de densidade quando deformação e dano atuam em conjunto. Nessa figura, pode-se perceber que há formação de tecido ósseo de $2000\mu\epsilon$ até aproximadamente $4000\mu\epsilon$, sendo que, após o valor de $3500\mu\epsilon$, a taxa de formação de densidade passa a diminuir, chegando a um ponto em que, devido ao dano, o tecido inicia um processo de reabsorção. Já a FIGURA 11 exibe o comportamento da taxa de densidade quando a deformação e o dano atuam separadamente. Para este caso, é obtido um valor para o acúmulo de dano, ω , e enquanto a deformação é maior que $2000\mu\epsilon$ e o dano é menor do que ω_{crit} , tem-se formação óssea. Quando a deformação é inferior a $1000\mu\epsilon$ ou o dano é maior do que ω_{crit} , tem-se reabsorção óssea. O modelo é aplicado a uma trabécula usando análise bidimensional por elementos finitos.

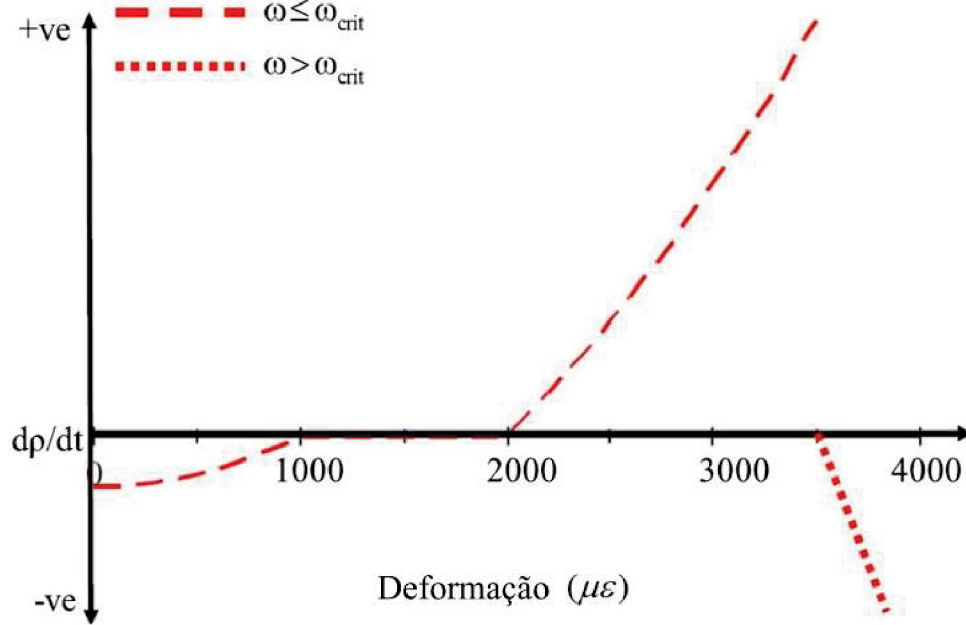
FIGURA 10 – MODELO DE ADAPTAÇÃO ÓSSEA PROPOSTA POR MCNAMARA E PRENDERGAST CONSIDERANDO DEFORMAÇÃO E DANO.



FONTE: Adaptado de McNamara e Prendergast (2007)

O modelo proposto em Li *et al.* (2007) simula a reabsorção devido às subcarga e sobrecarga. Essas características são frequentemente encontradas no processo de remodelação óssea após a instalação de próteses dentárias. Nesse trabalho, é proposta uma nova equação governante do processo, a qual relaciona a taxa de mudança de densidade ($\dot{\rho}$) conforme o estímulo mecânico, tendo como base o método proposto no trabalho de Weinans *et al.* (1992). A nova equação contém um termo quadrático adicional que pode produzir redução na densidade óssea

FIGURA 11 – ADAPTAÇÃO ÓSSEA PROPOSTA POR MCNAMARA E PRENDERGAST CONSIDERANDO DEFORMAÇÃO OU DANO.



Fonte: Adaptado de McNamara e Prendergast (2007)

em altos níveis de carregamento, e é dada por

$$\dot{\rho} = B(\psi_{DEDM} - \psi_{DEDM}^*) - B_1(\psi_{DEDM} - \psi_{DEDM}^*)^2, \text{ sendo } 0 < \rho \leq \rho_{cb}, \quad (3.5)$$

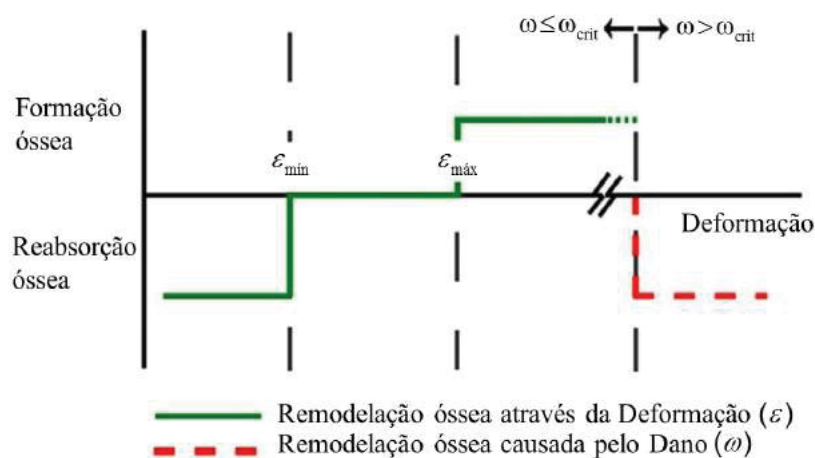
onde B_1 é uma constante e ρ_{cb} é a densidade do osso cortical. Como pode ser observado na equação (3.5), este modelo não utiliza o conceito de zona morta e a DEDM é tomada como o estímulo mecânico, sendo o mesmo utilizado em Weinans *et al.* (1992).

Uma doença que agride seriamente o tecido ósseo é a osteoporose, fazendo com que o tecido perca grande parte de sua massa. Esta pode ser atribuída a alterações patológicas no processo de remodelação óssea. No trabalho desenvolvido por Mulvihill e Prendergast (2010) é proposto que a osteoporose é alterada devido a sinais resultantes de

- (a) uma diminuição na mecanossensibilidade dos sensores celulares;
- (b) um aumento no módulo de elasticidade do tecido ósseo.

Para testar essas hipóteses, um algoritmo mecanobiológico é desenvolvido e aplicado para simular o ciclo de remodelação óssea em uma estrutura trabecular. O modelo é baseado na suposição de que a reabsorção óssea é iniciada para remoção de tecido danificado ou quando os níveis de deformação efetiva estiverem abaixo de um valor de referência, ε_{min} . A formação óssea é desencadeada quando os níveis de deformação efetiva estiverem acima de um valor de referência, ε_{max} . O comportamento da formação e reabsorção óssea pode ser visualizado na FIGURA 12.

FIGURA 12 – REMODELAÇÃO ÓSSEA PROPOSTA POR MULVIHILL E PRENDERGAST CONSIDERANDO DEFORMAÇÃO E DANO.



Fonte: Adaptado de Mulvihill e Prendergast (2010).

Este algoritmo é aplicado a uma trabécula sendo simuladas a reabsorção e a formação de uma cavidade.

3.1.1.2 Tecido ósseo com comportamento anisotrópico

Um dos modelos clássicos da literatura e que considera o tecido ósseo com comportamento anisotrópico é apresentado no trabalho de Jacobs *et al.* (1997). Igualmente ao modelo isotrópico de Stanford, este também é obtido a partir do modelo desenvolvido em Beaupré *et al.* (1990a). Nesse modelo, além da atualização da densidade, tem-se a atualização da matriz de rigidez. A densidade exerce uma influência na taxa de mudança da rigidez, que por sua vez atua na taxa de mudança da densidade.

A evolução das variáveis internas da microestrutura óssea e a modificação dos parâmetros constitutivos elásticos podem ser formuladas no âmbito de uma teoria geral de reparação de dano, seguindo os princípios propostos em Lemaitre (1996). No trabalho desenvolvido por Doblaré e García (2002) é proposto um tensor de remodelação, sendo este, análogo ao tensor de dano padrão. O tensor de remodelação caracteriza completamente o estado da microestrutura óssea homogeneizada e, portanto, a sua rigidez. Este tensor é definido em termos da densidade aparente e do “tensor *fabric*”³, associados à porosidade e às direções predominantes das trabéculas, respectivamente. A mecânica do dano, quando aplicada ao tecido ósseo, possui um comportamento diferente da mecânica do dano clássica, onde quanto maior o nível de dano em uma região, maior será a taxa de formação de tecido ósseo para esta, permitindo assim, que o ma-

³ Em Cowin (1985), uma relação constitutiva elástica para o osso trabecular é desenvolvida, que pode ser combinada com um modelo elástico adaptativo. A relação constitutiva envolve o tensor *fabric* **H**. Este caracteriza a microestrutura de um material elástico poroso ou multifásico. O tensor *fabric* é o inverso da raiz quadrada do tensor **M**, sugerido por Harrigan e Mann (1984) o qual é um tensor material anisotrópico.

terial se restaure. Algumas características experimentais importantes são deduzidas naturalmente a partir do modelo, tais como as direções principais dos tensores *fabric* e de flexibilidade serem coincidentes, ou ainda, quando da tendência de alinhamento quanto às direções principais dos tensores *fabric* e de tensões. O trabalho é aplicado à extremidade de um modelo de um fêmur proximal bidimensional. Em outro estudo, Doblaré e García (2001), é realizado uma análise computacional do fêmur proximal tridimensional antes e depois de uma substituição total de quadril, utilizando o mesmo modelo de remodelação óssea.

Uma extensão do trabalho de Doblaré e García (2002) foi proposta em Rüberg (2003), onde a adaptação da estrutura interna óssea é simulada em termos da fração de volume ósseo e do alinhamento das direções principais do material, em resposta ao estímulo mecânico considerando a evolução do dano e a mineralização. No trabalho desenvolvido por Souza (2009) é proposto um modelo de remodelação óssea anisotrópico baseado na mecânica do dano, similar ao trabalho de Doblaré e García (2002). A matriz de dano é considerada como estímulo mecânico para dirigir as respostas celulares nesse processo. O modelo incorpora a possibilidade de haver reabsorção óssea em níveis superiores de deformação, isto é, quando o acúmulo de dano no tecido, decorrente das atividades diárias, tem seu limite excedido, similar ao trabalho de McNamara e Prendergast (2007). O modelo é aplicado em uma barra, simulando uma trabécula previamente danificada. O modelo também é aplicado em geometrias aproximadas de ossos longos, em especial o fêmur, sendo este com e sem prótese.

3.1.2 Modelos matemáticos de remodelação óssea considerando estímulo biológico

Uma forma de estimular o processo de remodelação em um indivíduo que possua deficiência da formação óssea é por meio da utilização de fármacos. O modelo matemático que descreve o processo de remodelação óssea apresentado em Lemaire *et al.* (2004) engloba esse conceito e confirma que as terapias anti-reabsorção são incapazes de restaurar a perda de massa óssea. Os melhores resultados são apresentados pelos tratamentos de formação óssea. Apesar da grande complexidade do sistema regulatório ósseo, o modelo apresenta bons resultados quando comparado com a literatura. Os autores também confirmam os comportamentos do sistema de remodelação óssea que foram simulados, incluindo o forte acoplamento entre os osteoclastos e osteoblastos, o efeito catabólico (reabsorção óssea) induzido pela administração contínua de PTH (hormônio da paratireoide), a ação catabólica de RANKL (ligante ativador do receptor do fator nuclear κ -B), assim como a sua reversão por OPG (osteoprotegerina). Este é o primeiro modelo a utilizar o sistema biológico de sinalização RANK-RANKL-OPG, o qual regula os níveis de reabsorção óssea causada pela atividade osteoclástica. O modelo permite determinar e avaliar potenciais tratamentos com base na sua eficácia, além de ser capaz de simular doenças ósseas metabólicas, tais como deficiência de estrogênio⁴, deficiência de vitamina D, entre outras.

⁴ O estrogênio é um hormônio relacionado com o controle da ovulação e com o desenvolvimento de características femininas.

Um modelo dinâmico de células ósseas estendido foi desenvolvido no trabalho de Pivonka *et al.* (2008), o qual descreve o comportamento funcional de uma UMB responsável pela formação e reabsorção óssea. Este modelo incorpora os sinais RANK-RANKL-OPG, juntamente com a ação reguladora do TGF- β (fator de transformação do crescimento β) nas células ósseas. O modelo populacional empregado neste trabalho é construído com base no trabalho de Lemaire *et al.* (2004), porém incorporando algumas modificações:

- (a) adição de uma equação que descreve as mudanças no volume ósseo com o tempo;
- (b) uma equação que descreve a concentração do TGF- β como função do volume ósseo reabsorvido;
- (c) manifestação do OPG e do RANKL nas células osteoblásticas em diferentes estágios de maturação;
- (d) modificação das funções ativador/repressor baseado em enzimas cinéticas.

O trabalho de Pivonka *et al.* (2008) foi utilizado como base por Buenzli *et al.* (2012) para desenvolverem um modelo matemático de interações celulares ósseas incluindo a proliferação dos osteoblastos precursores no modelo. Esta inclusão é importante por ser capaz de representar a sinalização W_{nt} ⁵. Segundo os autores, um aumento na taxa de diferenciação⁶ das células precursoras, ou um aumento na taxa de proliferação de osteoblastos precursores resultam em ganho de massa óssea. Entretanto, a modelação destes diferentes processos separadamente, permite que o modelo represente algumas descobertas experimentais, tal como a via de sinalização W_{nt} .

O comportamento do modelo de remodelação óssea proposto no trabalho de Lemaire *et al.* (2004) foi estudado por Daniel (2013) em um modelo bidimensional de um fêmur humano, por meio do MEF. O sistema é estruturado por três tipos celulares (osteoclastos, osteoblastos responsivos e ativos), e quatro tipos de moléculas sinalizadoras (PTH, TGF- β , RANKL e OPG). Os resultados obtidos com esse modelo possibilitam estudos mais avançados, como por exemplo, a adição de novas variáveis biológicas ou abordagem em um modelo sólido tridimensional do osso.

O modelo matemático de remodelação óssea proposto em Chen-Charpentier e Diakite (2016) é regulado por osteoclastos, osteoblastos e por vários sinais químicos. O modelo busca reproduzir as características principais do processo, com uma formulação onde apenas três equações diferenciais ordinárias são resolvidas. Uma das partes mais importantes da remodelação é a periodicidade do processo. A formulação proposta introduz o conceito de retardamento, o qual é estabelecido devido a existência de um atraso na alteração da população de osteoblastos

⁵ A sinalização W_{nt} é uma função reguladora da remodelação óssea, ou seja, desempenha uma importante atividade na homeostase óssea normal sob carregamento mecânico (resposta anabólica ou formação do osso).

⁶ A diferenciação é o processo na qual as células vivas se “especializam”, gerando uma diversidade celular capaz de realizar determinadas funções.

devido a alteração na população de osteoclastos. O mesmo ocorre para os osteoclastos em relação aos osteoblastos.

3.1.3 Modelos de remodelação óssea multiescala

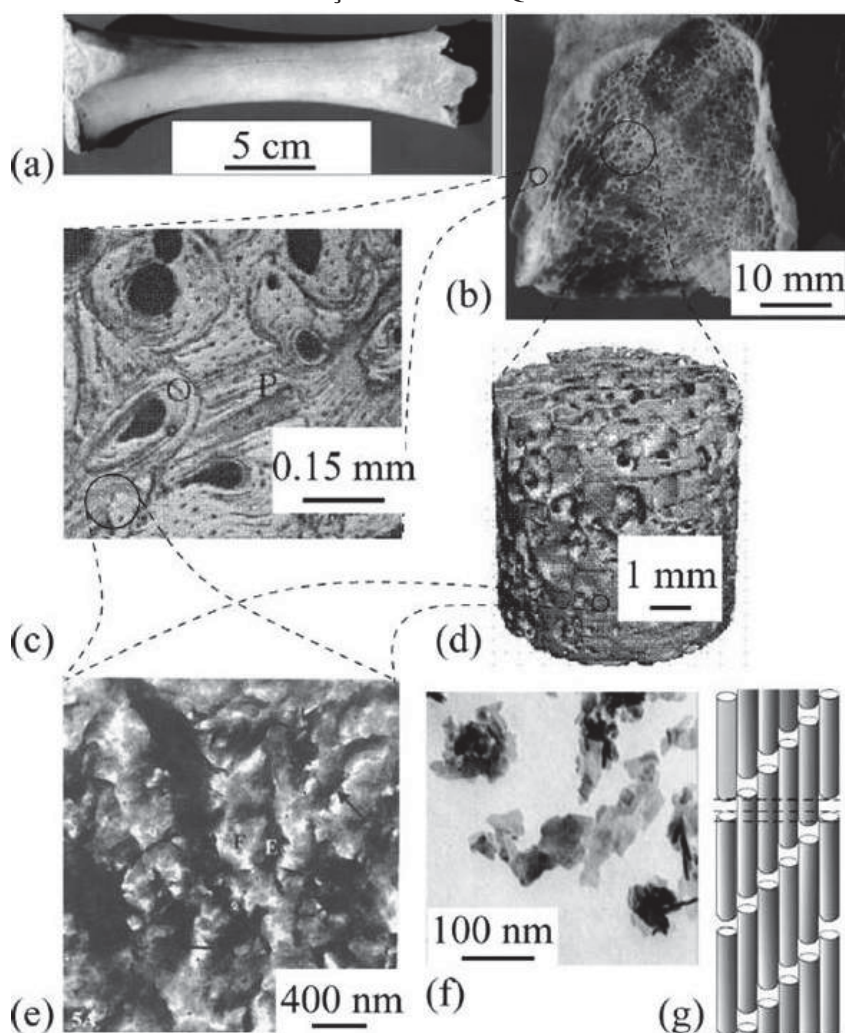
Conforme Hellmich *et al.* (2004a), a organização hierárquica do osso pode ser dividida em seis níveis:

- (a) a macroestrutura, cuja escala de observação está entre milímetros (mm) e centímetros (cm) e onde os ossos podem ser distinguidos (FIGURA 13a).
- (b) A mesoestrutura em uma escala de observação de mm, onde os ossos cortical e trabecular podem ser distinguidos (FIGURA 13 b);
- (c) a microestrutura em uma escala de observação entre 100 micrometros (μm) e mm, onde as estruturas cilíndricas, denominadas osteons, e a estrutura trabecular, podem ser distinguidas nos tecidos cortical e trabecular, respectivamente (FIGURAS 13c e 13d);
- (d) a ultraestrutura (ou matriz óssea sólida extracelular) em uma escala de observação entre 1 e 10 μm composta de material de desenvolvimento da estrutura trabecular e osteons;
- (e) no interior da ultra estrutura, em uma escala de centenas de nanometros (nm), podem ser distinguidas as áreas ricas em colágeno (áreas claras na FIGURA 13e) e as áreas livres de colágeno (áreas escuras na FIGURA 13e);
- (f) por fim, na escala de observação que confere a dimensão de 100 nm ou menor, podem-se distinguir os principais componentes do tecido mineralizado (FIGURAS 13f e 13g).

Considerando as organizações hierárquicas apresentadas anteriormente, alguns modelos de remodelação óssea foram desenvolvidos, levando em consideração a interação entre as escalas. No trabalho desenvolvido por Hambli *et al.* (2011) é apresentado um modelo híbrido hierárquico multiescala, baseado em análises computacionais via MEF e rede neurais, para uma conexão entre as escalas meso e macro, na simulação do processo de remodelação óssea. Para tal, é utilizado um modelo sólido completo de um fêmur, incluindo sua reconstrução tridimensional em nível trabecular. O MEF é aplicado somente em nível macroscópico, enquanto que para a mesoescala, são utilizadas as redes neurais, para a substituição do método numérico. As propriedades do tecido ósseo são atualizadas em nível macroscópico, as quais dependem da adaptação morfológica e mecânica determinada na mesoescala, por meio das redes neurais. A variação da densidade (\dot{r}) é descrita como

$$\dot{r} = \begin{cases} \alpha_R(S - S_R) & \text{se } S < S_R \\ 0 & \text{se } S_R \leq S \leq S_F \\ \alpha_F(S - S_F) & \text{se } S_F < S < S_D \\ \alpha_D(S - S_D) & \text{se } S \geq S_D \end{cases} \quad (3.6)$$

FIGURA 13 – ORGANIZAÇÃO HIERÁRQUICA DO TECIDO ÓSSEO.



FONTE: Adaptado de Hellmich *et al.* (2004a)

LEGENDA: (a) Osso inteiro (macroestrutura); (b) seção do osso (macroestrutura); (c) microestrutura do osso cortical; (d) microestrutura do osso trabecular; (e) ultraestrutura; (f) cristais de hidroxiapatita e (g) moléculas de colágeno.

sendo S a função do estímulo mecânico com deformação e dano acoplados, α_R , α_F e α_D denotam respectivamente as taxas de reabsorção, formação e dano, enquanto que S_R , S_F , S_D são níveis pretendidos de densidade de energia de deformação-dano para a reabsorção, formação e danificação.

No trabalho de Scheiner *et al.* (2013) é descrito o comportamento do tecido ósseo cortical através de um modelo complexo de remodelação óssea, descrito em distintas escalas do osso. As propriedades macroscópicas do tecido ósseo são determinadas a partir daquelas obtidas no elemento de volume representativo que simula o comportamento na microescala. Esta última é heterogênea, sendo composta por duas fases (matriz óssea e canais Haversianos preenchidos por um composto de água e células). Os autores utilizam o modelo descrito em Pivonka *et al.* (2008) acoplado à micromecânica do contínuo utilizada nos trabalhos de Hellmich *et al.* (2004a) e Hellmich *et al.* (2004b).

Um modelo constitutivo para tecidos mineralizados, usando a teoria da multiescala, é proposto no trabalho de Mercuri (2013). A formulação é baseada na micromecânica do contínuo e os processos biológicos são descritos por um modelo de interação celular, similar aos trabalhos de Lemaire *et al.* (2004) e Pivonka *et al.* (2008). É realizado o acoplamento do modelo constitutivo de elasticidade com o de evolução temporal das concentrações celulares, bem como a densidade aparente. O modelo de mecanoregulação tem como estímulo mecânico a densidade de energia de deformação na microescala. A teoria desenvolvida, a partir de acoplamento mecânico e biológico, é aplicada a três exemplos bidimensionais:

- (a) fêmur proximal humano, com a aplicação de carregamentos a fim de simular a marcha;
- (b) remodelação óssea ao redor de um implante dentário;
- (c) remodelação óssea na movimentação ortodôntica.

Uma formulação analítica da remodelação óssea é proposta no trabalho de Colloca *et al.* (2014), a qual é associada a modelos micromecânicos considerando a multiescala. Esse modelo propõe investigar os efeitos das mudanças estruturais em um nível nanométrico (escala do colágeno) e, também, em níveis mais elevados (escala do tecido). Com esse modelo é possível obter estimativas mais precisas sobre tensões que ocorrem nos osteócitos, por meio da utilização de modelos mais elaborados da microestrutura óssea e da composição do tecido ósseo.

Um modelo multiescala mecanobiológico é proposto em Lerebours *et al.* (2016) para investigar a evolução da fração de volume ósseo, através da parte média da diáfise femoral. O modelo inclui regulação hormonal e acoplamento bioquímico de populações celulares, a influência da microestrutura na taxa de reparação óssea e a adaptação mecânica do tecido. Ambos estados de tensão e deformação nas escalas microscópica e do tecido são calculados a partir de cargas macroscópicas por uma combinação da teoria clássica de viga⁷ e homogeneização micromecânica.

Uma descrição matemática que considere o tamanho e a forma dos poros onde ocorrem os eventos biológicos e bioquímicos é proposta no trabalho de Pastrama *et al.* (2018). Em particular, uma formulação de biologia de sistemas, responsável por mecanismos reguladores bioquímicos, como o RANK-RANKL-OPG, é moldada em uma estrutura multiescala acoplada a um modelo de poromicromecânica.

3.1.4 Modelos de remodelação óssea baseados em técnicas de otimização

Alguns modelos de remodelação óssea utilizam técnicas de otimização para a sua formulação. Um dos primeiros estudos realizados nessa área é apresentado em Sadegh *et*

⁷ A teoria de viga é baseada na hipótese cinemática de Euler-Bernoulli, que afirma que as seções transversais do material, inicialmente normais ao eixo neutro da viga, permanecem normais ao eixo neutro do estado deformado da viga.

al. (1993), que propõe um modelo de remodelação óssea superficial, empregando o Método dos Elementos de Contorno em um domínio bidimensional, para investigar a remodelação microestrutural do tecido ósseo na interface osso/implante. Três situações são abordadas:

- (a) crescimento ósseo induzido pela remodelação entre os filetes de rosca de um parafuso implantado;
- (b) crescimento do tecido ósseo em uma ranhura ou cavidade de um implante;
- (c) interação de trabéculas individuais no processo de remodelação óssea próximo a um implante.

Para cada um dos casos, o crescimento interno do osso é determinado como uma função da geometria e do carregamento aplicado.

No trabalho desenvolvido por Bagge (1999) é proposto um modelo de remodelação óssea para um modelo de fêmur humano tridimensional via MEF. O tecido ósseo é modelado com propriedades de um material anisotrópico. Os parâmetros da remodelação são estimados a partir de dados clínicos e testes numéricos. O modelo inclui carregamento dependente do tempo. A memória dos carregamentos anteriores são incorporados para considerar o atraso na resposta óssea para as mudanças do mesmo. A equação da taxa de remodelação é obtida por meio de otimização estrutural, maximizando a rigidez em cada passo de tempo.

A lei de Wolff é investigada quantitativamente e validada através do modelo proposto em Jang e Kim (2008). Simula-se a adaptação do osso trabecular em um fêmur humano proximal utilizando otimização topológica. Um modelo de microelementos finitos bidimensional é utilizado, com resolução de $50\text{ }\mu\text{m/pixel}$ para representar toda a arquitetura trabecular no fêmur proximal. O problema de otimização topológica é resolvido com o intuito de estudar as alterações morfológicas no tecido trabecular, submetido a um carregamento definido através de três casos de carga de atividades diárias.

Assim como em Bagge (1999), no estudo de Andrade-Campos *et al.* (2012) a remodelação óssea interna é realizada em um fêmur proximal. A formulação descreve um processo de evolução dependente do tempo, considerando o tecido com propriedades anisotrópicas. A equação da taxa de evolução é obtida a partir da otimização estrutural, maximizando a rigidez, sujeita a restrições biológicas associadas com a manutenção metabólica do tecido ósseo no tempo. São utilizados múltiplos carregamentos aplicados a um modelo sólido proximal de um fêmur humano tridimensional discretizado em elementos finitos. Para iniciar o processo de remodelação são utilizadas distribuições de densidades de um fêmur real, obtidas através de uma TC. O modelo também é empregado em um fêmur com uma prótese, a fim de verificar a distribuição de densidades após esse procedimento.

Um algoritmo de otimização estrutural denominado *Design Space Optimization* (DSO) é utilizado no trabalho de Boyle e Kim (2011). O código é desenvolvido com o intuito de simular a remodelação óssea, utilizando microelementos tridimensionais, em um fêmur humano proximal, onde o tecido é considerado com comportamento anisotrópico. O DSO otimiza a disposição de material, distribuindo esta, iterativamente dentro das áreas de maior carregamento. O resultado é uma estrutura completamente estressada (*fully stressed*⁸) e com uma flexibilidade mínima e, portanto, rigidez máxima. A simulação computacional utiliza uma malha com resolução de $175\ \mu\text{m}$ e uma rotina de atividades diárias referentes à caminhada e ao ato de subir escadas. Os resultados da arquitetura trabecular anisotrópica são comparados com as hipóteses de trajetórias de Wolff e com a literatura. Os resultados qualitativos apresentam várias regiões trabeculares anisotrópicas que são comparáveis aos fêmures humanos. Ainda, as várias frações de volume ósseo obtidas computacionalmente, para cada região, são consistentes com a análise quantitativa de uma tomografia computadorizada.

Um outro modelo de remodelação óssea baseado em otimização é apresentado no trabalho de Goda *et al.* (2019). Neste estudo, é investigada a influência das condições dos carregamentos na arquitetura trabecular de um fêmur utilizando o *cubic material design* (CZU-BACKI; LEWIŃSKI, 2015) e uma abordagem baseada na remodelação óssea interna. O *cubic material design* utiliza o problema de mínima flexibilidade do fêmur com um material elástico não homogêneo e de simetria cúbica.

3.2 Carregamentos aplicados ao fêmur

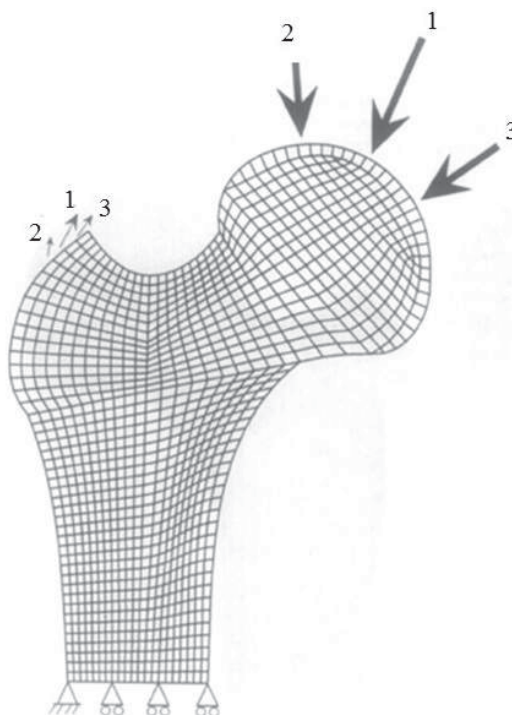
O carregamento mecânico é um aspecto de grande importância na análise numérica do processo de remodelação óssea. A partir deste é que as tensões/deformações podem ser determinadas e, assim, obter os valores de estímulos para que o processo possa ser simulado. Na literatura podem ser encontrados diversos estudos referentes à remodelação de ossos longos, sua adaptação quanto ao carregamento e, até, averiguação quanto à falha do material. Todas essas análises podem ser realizadas utilizando modelos geométricos uni, bi ou tridimensionais.

Um carregamento bidimensional (FIGURA 14) amplamente empregado em estudos na área é o utilizado em Beaupré *et al.* (1990a). Neste, o carregamento aproximado que ocorre em um passo de uma caminhada é simulado, sendo composto por três casos de carga (FIGURA 15). O primeiro simula o momento no qual o pé toca o chão. O segundo e o terceiro simulam os movimentos de adução e abdução, respectivamente. As cargas aplicadas no modelo via MEF são oriundas de duas fontes principais. A primeira, de compressão, referente ao contato existente entre a cabeça femoral e o acetábulo do quadril, sendo estes os ossos que formam a articulação do quadril, a qual é responsável pela movimentação dos membros inferiores. A segunda fonte das cargas aplicadas é de tração. Estas cargas são aplicadas sobre o trocanter maior e simulam

⁸ Estrutura onde todos os pontos estão no limite de falha.

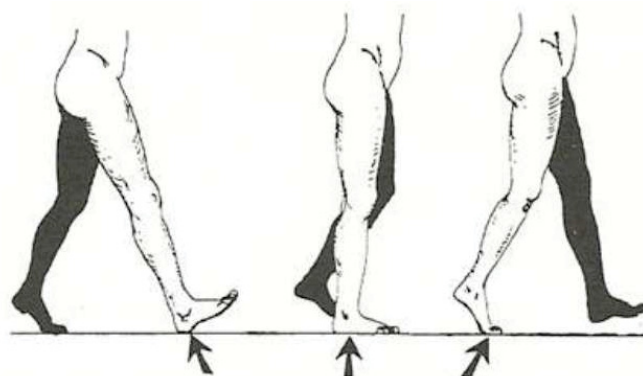
a reação muscular referente à cada carga aplicada sobre a cabeça femoral. As intensidades e orientações das cargas podem ser visualizadas na TABELA 1.

FIGURA 14 – CARREGAMENTO DECORRENTE DE UM PASSO DE UMA CAMINHADA.



FONTE: Beaupré *et al.* (1990a).

FIGURA 15 – REPRESENTAÇÃO DO CARREGAMENTO APLICADO SOBRE O FÊMUR.



FONTE: Milán (2016).

TABELA 1 – INTENSIDADES E ORIENTAÇÕES DAS CARGAS APLICADAS SOBRE O FÊMUR PARA SIMULAÇÃO DO PROCESSO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.

Carga	Cabeça do fêmur		Trocanter maior	
	Intensidade (N)	Orientação (°)	Intensidade (N)	Orientação (°)
1	2317	24	703	24
2	1158	-15	351	-8
3	1548	56	468	35

FONTE: Beaupré *et al.* (1990a).

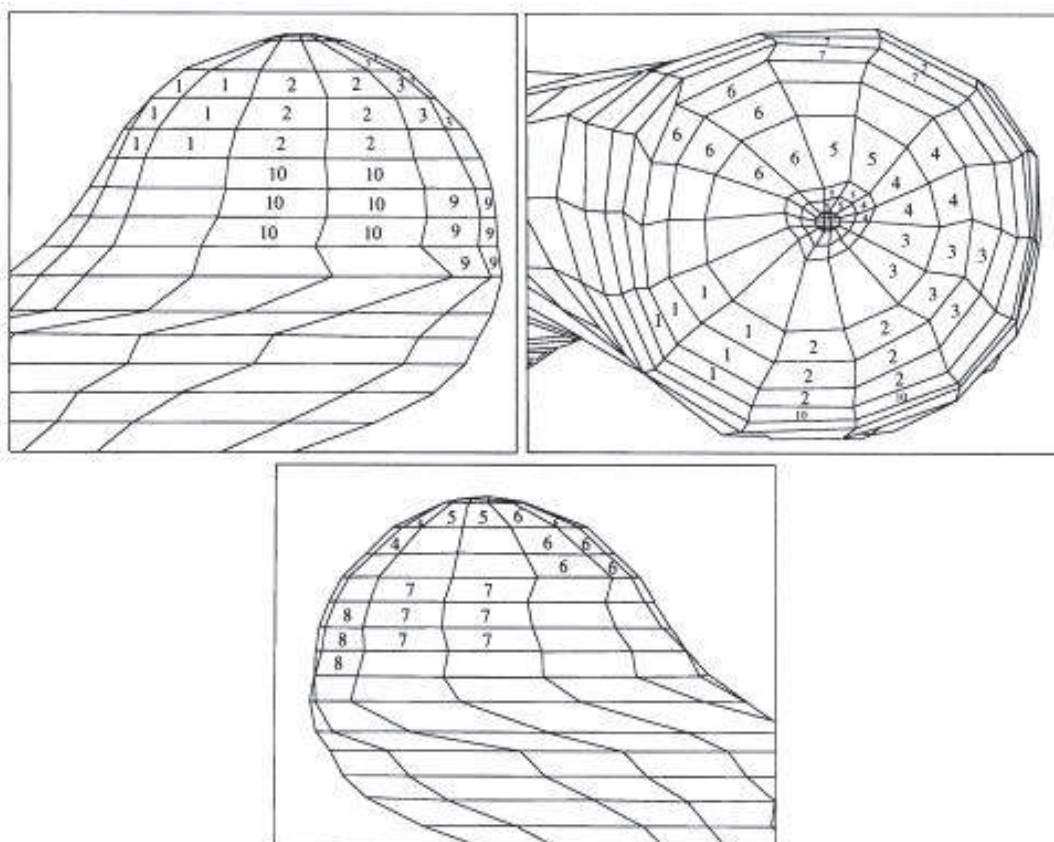
A aplicação deste carregamento permite uma avaliação aproximada e qualitativa dos

resultados de densidade aparente comparando-os à uma radiografia de um fêmur humano saudável (WEINANS *et al.*, 1992; WEINANS *et al.*, 1994; JACOBS, 1994; JACOBS *et al.*, 1997; DOBLARÉ; GARCÍA, 2001; TSUBOTA *et al.*, 2002; RÜBERG, 2003; ROESLER, 2006; PRENDERGAST, 2007; JANG; KIM, 2008; JANG; KIM, 2010; MERCURI, 2013; DANIEL, 2013; MOHAGHEGH *et al.*, 2014; GARIJO *et al.*, 2014; DICATI, 2015; MILÁN, 2016).

Existem diversos trabalhos que avaliam o processo de remodelação óssea em um fêmur tridimensional. Em Stülpner *et al.* (1997) é aplicado um carregamento que também possui o caráter de simular o passo em uma caminhada, porém com intensidades nas direções dos eixos x, y e z, composto por uma carga de compressão e uma de tração, as quais são aplicadas sobre a cabeça do fêmur e o trocanter maior respectivamente.

Um segundo carregamento tridimensional é proposto no trabalho de Bagge (1999). Este, bem como os anteriores, simula o carregamento ocorrido em uma caminhada. O estudo leva em consideração que a carga aplicada sobre a cabeça femoral é referente a uma pessoa com peso de 700 N, sendo este distribuído em 10 áreas distintas e aplicadas de forma sequencial com direções também distintas. As forças de reação são simuladas pelos músculos adutores, glúteos máximo, médio e mínimo. A FIGURA 16 apresenta a distribuição das 10 cargas sobre a cabeça femoral.

FIGURA 16 – CARREGAMENTO GLOBAL SEGMENTADO EM 10 PARTES.



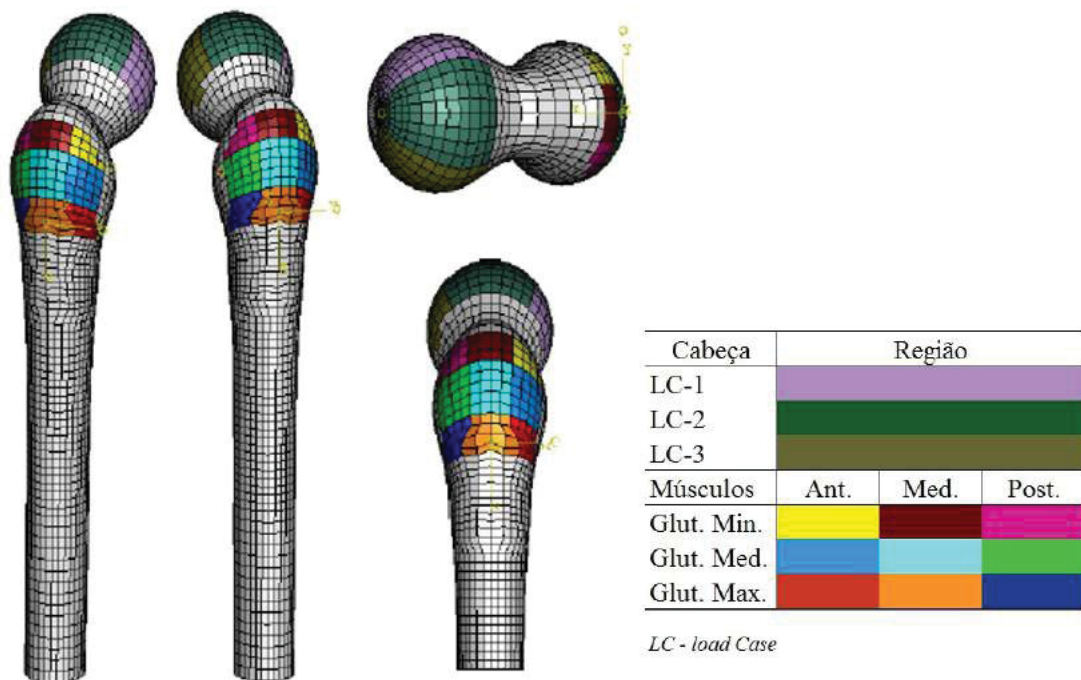
FONTE: Bagge (1999)

No trabalho desenvolvido por Heller *et al.* (2005) é instrumentada uma prótese de quadril para determinar *in-vivo* o carregamento atuante em uma caminhada, além das forças

musculares ocorrentes. Os autores obtêm um modelo de carregamento tridimensional fisiológico que é baseado em rotinas de atividades diárias como a caminhada e a escalada. Os carregamentos são compostos por forças com componentes nas direções x, y e z, bem como por forças de tração de diferentes músculos conectados ao trocanter maior. Este modelo de carregamento é amplamente utilizado na bibliografia (BOYLE; KIM, 2011; MARANGALOU *et al.*, 2013; HEYLAND *et al.*, 2015; MARTÍNEZ-REINA *et al.*, 2016).

O trabalho de Dallacosta (2007) apresenta um carregamento tridimensional sobre o fêmur. O autor considera as forças de compressão na cabeça femoral oriundas de uma pessoa com peso de 700 N, sendo este dividido em 3 passos sequenciais sobre a cabeça do fêmur e as respectivas reações musculares. Para cada carga aplicada, há um fator de peso, sendo de 20%, 60% e 20% do peso corporal para os casos de carga LC-1, LC-2 e LC-3, respectivamente. As reações musculares são compostas, para este caso, por cargas referentes aos músculos glúteos máximo, médio e mínimo, os quais possuem intensidade de 25% para os dois primeiros e 12,5% do peso corporal para o último. A FIGURA 17 apresenta o carregamento desenvolvido e aplicado pelo autor.

FIGURA 17 – CARREGAMENTO TRIDIMENSIONAL SOBRE O FÊMUR HUMANO.



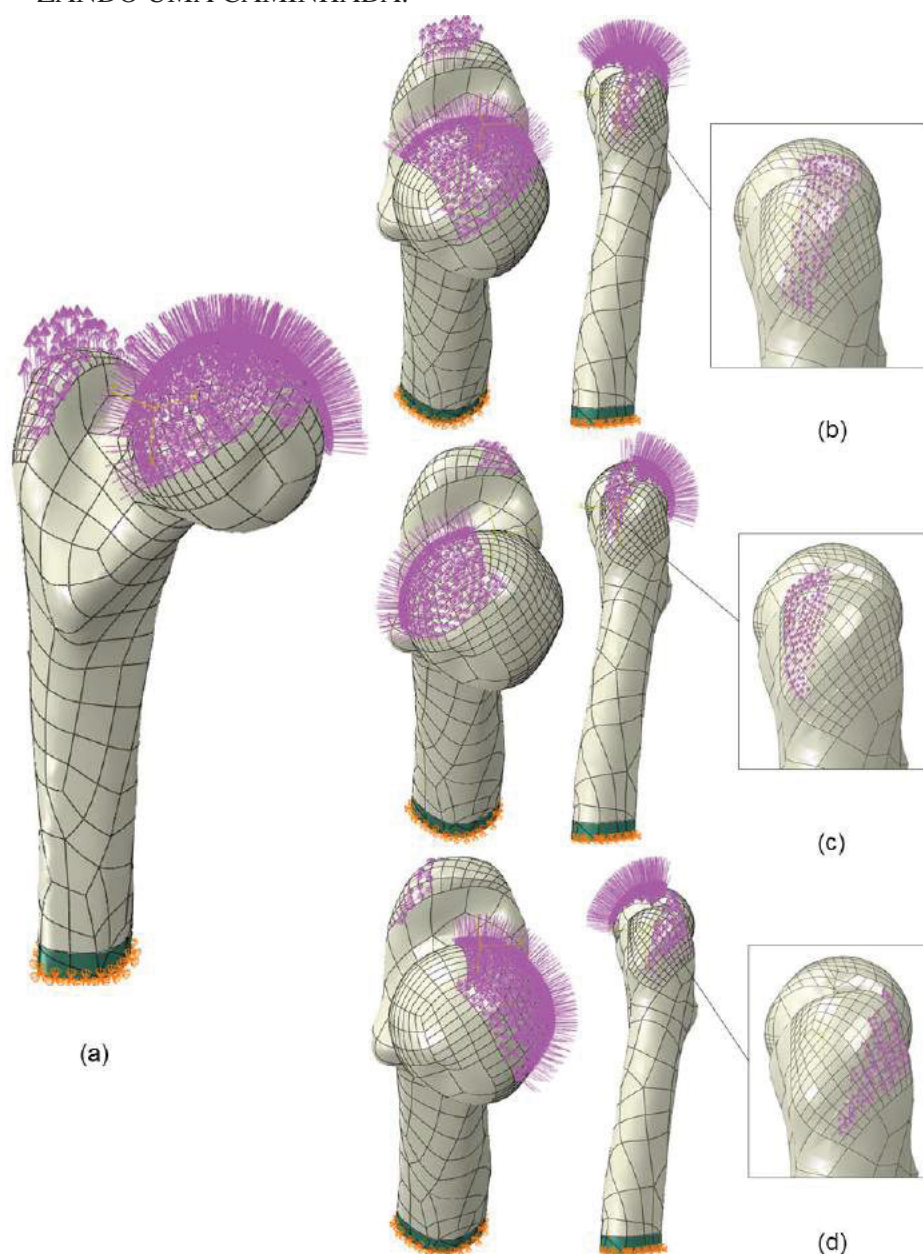
FONTE: Adaptado de Dallacosta (2007)

Em alguns casos, o carregamento bidimensional é aplicado sobre o modelo sólido tridimensional do osso para executar o processo de remodelação óssea, como para os casos dos trabalhos desenvolvidos por Tsubota *et al.* (2009) e Mohaghegh *et al.* (2014). Para o modelo tridimensional do estudo de Mohaghegh *et al.* (2014), os autores aplicam as mesmas intensidades e orientações (plano frontal) das forças e adicionam ao carregamento, direções sobre o plano sagital.

O carregamento proposto nos trabalhos de Dicati (2015) e Gubaua (2016) tem o conceito

inicial de simulação das cargas globais atuantes em um passo de uma caminhada. Assim como os outros modelos apresentados anteriormente, o carregamento é derivado de duas fontes principais: compressão sobre a cabeça femoral e tração sobre o trocanter maior.

FIGURA 18 – CARREGAMENTO TRIDIMENSIONAL SOBRE O FÊMUR HUMANO CARACTERIZANDO UMA CAMINHADA.



FONTE: Gubaua (2016), Dicati (2015).

Legenda: Carregamento (a) total e referentes aos movimentos (b) do toque dos pés no chão, (c) adução e (d) abdução.

As forças aplicadas são divididas em três casos de carga, sendo empregadas aos pares e em forma sequencial. Sobre a cabeça femoral são aplicadas pressões, onde a força resultante de cada caso de carga é igual à respectiva intensidade do carregamento proposto em Beaupré *et al.* (1990a). As trações no trocanter maior seguem o mesmo procedimento, porém com as

direções das cargas definidas baseadas no trabalho proposto por Bagge (1999). Bem como em Dallacosta (2007), realiza-se uma soma vetorial para determinação da direção de cada carga. A aplicação do carregamento na cabeça femoral segue o que é proposto no trabalho de Greenwald e Haynes (1972), onde cerca de 70% da superfície externa da cabeça femoral sofre com a ação do carregamento. A TABELA 2 apresenta as intensidades do carregamento, além das direções (não normalizadas). O sistema de coordenadas é orientado com o eixo x na direção lateral-medial, eixo y na direção anterior-posterior e o eixo z na direção inferior-posterior.

TABELA 2 – INTENSIDADES E ORIENTAÇÕES DAS CARGAS APLICADAS SOBRE O FÊMUR PARA SIMULAÇÃO DE UMA CAMINHADA.

Carga	Magnitude (N)	Direções (x,y,z)
Compressão-1	2317	Pressão (normal a superfície)
Compressão-2	1158	Pressão (normal a superfície)
Compressão-3	1548	Pressão (normal a superfície)
Tração-1	703	27,53; 29,3; 59,65
Tração-2	351	-5,933; 2,848; 39,29
Tração-3	468	23,28; -27,93; 62,17

FONTE: Gubaua (2016), Dicati (2015).

3.3 Calibração da TC

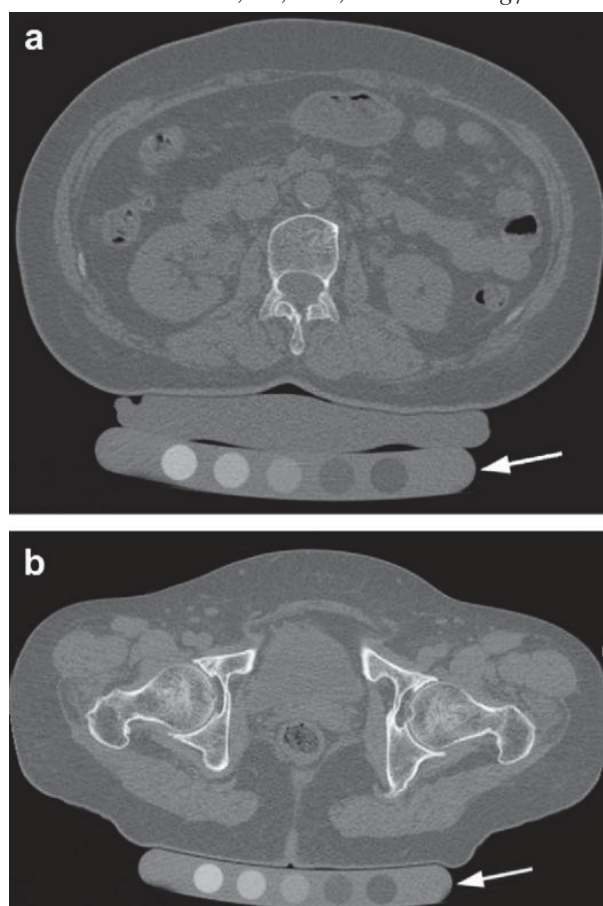
O exame de tomografia computadorizada se dá, basicamente, pela obtenção de imagens transversais da região a ser analisada, geralmente denominadas fatias. As fatias geram imagens compostas por *pixels*. Cada um destes *pixels* apresenta um poder de atenuação da radiação que representa a densidade do tecido. O poder de atenuação pode ser representado por números que, por sua vez, são conhecidos como escala Hounsfield. Os valores desta escala variam entre -1000 (densidade do ar) e +1000 (equivalente à densidade do osso cortical), passando pelo zero (densidade da água). A água é considerada neutra na escala de Hounsfield. Portanto, os tecidos de maior densidade são decodificados com um número positivo pelo tomógrafo e denominados hiperdensos, enquanto que os tecidos com densidade inferior à da água recebem um número negativo e são chamados hipodensos (FERREIRA, 2010).

Na realização de um exame de TC são geradas imagens que podem ser utilizadas posteriormente para avaliação do indivíduo que esteja realizando-o. Segundo Cavalcanti e Sales (2012), iniciou-se um padrão tecnológico global em 1993 (DICOM - *Digital Imaging and Communication Medicine*) que foi designado para permitir a interoperabilidade dos sistemas usados para produção, armazenamento, visualização, processamento, envio e impressão de imagens médicas. Através do padrão DICOM, as informações presentes nos arquivos, como nome do paciente, aparelho empregado no exame e suas configurações, data e local do mesmo, entre outros, são codificados e podem ser lidos por qualquer *software* que tenha capacidade de ler um arquivo nesse formato.

Muitos estudos realizados nos últimos anos, têm como objetivo a atribuição do campo

de densidades de tecidos ósseos a modelos de elementos finitos. Dessa forma, é de extrema importância que os valores de tais densidades representem, da melhor maneira possível, o campo de densidades real. Para tal, é importante a utilização de uma calibração da TC, a qual é, geralmente, realizada por meio de um dispositivo denominado fantoma (do inglês, *phantom*). A FIGURA 19 apresenta a utilização deste para a obtenção dos campos de densidades de uma vértebra e um fêmur. Esse tipo de calibração também pode ser aplicado a outras regiões do corpo humano (GRIFFITH; GENANT, 2008). O fantoma pode ser composto de material sólido ou líquido. O fantoma da FIGURA 19 é líquido e composto por tubos com diferentes materiais com concentrações conhecidas e uma atenuação de raios-X similar às características do osso. A medida de atenuação na trabécula óssea pode ser convertida de Unidades de Hounsfield (*Hounsfield Units*, HU) para uma densidade óssea equivalente em g/cm^3 , utilizando, geralmente, uma equação linear de calibração. Os materiais utilizados podem variar de sólido (material à base de polietileno ou de resina epóxi) ao líquido (soluções com diferentes concentrações de K_2HPO_4 ou glicerina, etanol, entre outros). Estes podem apresentar vazamento, transpiração ou bolhas de ar e tornar a medição de difícil obtenção ou imprecisa (ADAMS, 2009).

FIGURA 19 – TC COM UM FANTOMA CONTENDO TUBOS DE CALIBRAÇÃO COM DENSIDADES DE REFERÊNCIA DE 0, 50, 100, 150 E 200 mg/cm^3 .



FONTE: Adaptado de Griffith e Genant (2008).

LEGENDA: TC de (a) uma vértebra e (b) um fêmur.

Um dos primeiros trabalhos nesta área é o de Cann e Genant (1980), onde a calibração

da TC é utilizada para medir, com maior precisão, o conteúdo mineral vertebral. A calibração é realizada utilizando um fantoma composto por solução K_2HPO_4 (com densidade equivalente ao tecido ósseo), etanol (gordura), glicerina (tecidos macios) e água. Em Cann *et al.* (1985) é utilizado o mesmo fantoma do trabalho anterior para prever o risco de fraturas em vértebras.

Para garantir a qualidade nas medidas da densidade óssea, no trabalho desenvolvido por Kalender (1992) é proposta uma padronização do fantoma utilizando TC quantitativa e o exame de Absorciometria por Raio-x de Dupla Energia, DEXA (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*). Neste estudo, o fantoma utilizado contém três tubos com soluções de hidroxiapatita de 50, 100 e 200 mg/cm^3 . Uma nova padronização é proposta no trabalho de Kalender *et al.* (1995), a qual é denominada *European Spine Phantom* (ESP). No estudo, são apresentados o projeto e testes do fantoma com uma geometria definida e similar a uma vértebra⁹. O fantoma apresenta diferentes materiais de densidades físicas específicas. O estudo utiliza a resina epóxi como base para a confecção do fantoma.

O fantoma *American College of Radiology* (ACR), apresentado em McCollough *et al.* (2004), consiste de quatro módulos independentes que podem medir a qualidade dos parâmetros das imagens requeridas. É um fantoma sólido e construído originalmente na forma de um material equivalente à água, além de ser estável fisicamente, o que permite a reprodutibilidade de resultados. O primeiro módulo é utilizado para avaliar o posicionamento do fantoma e o número de TC de diferentes materiais (água, polietileno, acrílico, osso e ar), conforme pode ser visualizado na FIGURA 20a. O segundo módulo é responsável por testes de resolução de baixo contraste e possui conjuntos de diferentes tamanhos de cilindros (FIGURA 20b). O terceiro tem como função, medir a uniformidade da imagem (FIGURA 20c). O valor médio de HU em relação a região periférica é comparada a região central. Por fim, o quarto módulo verifica a resolução de alto contraste com oito diferentes padrões (FIGURA 20d).

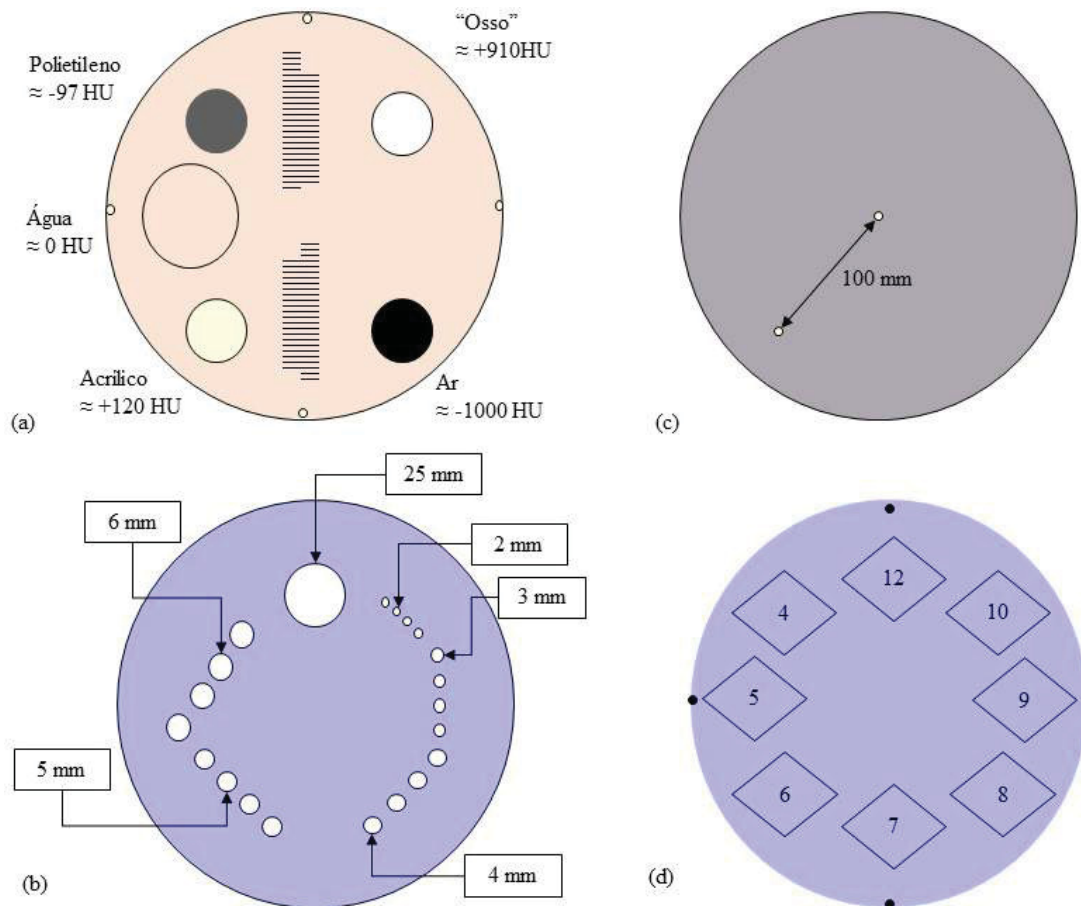
O trabalho desenvolvido por Jovanović e Jovanović (2010) utiliza, para a obtenção do campo de densidades clínico, um fantoma de calibração simultaneamente à realização da TC da vértebra. O fantoma utilizado nesse trabalho é composto por uma solução de K_2HPO_4 com diferentes densidades de referência. A equação definida por meio da calibração é dada por

$$\rho_{TC} = 0,0026HU - 0,0829. \quad (3.7)$$

No trabalho de Cyganik *et al.* (2014) também é utilizado um fantoma desenvolvido pelos próprios autores. Este consiste em cinco cilindros que contém hidroxiapatita em diferentes concentrações (100, 200, 400, 800 e 1000 $mgHA/cm^3$). Para a determinação da densidade, é utilizada uma correlação entre as densidades cinza, ρ_{ASH} , e da hidroxiapatita. Conforme Jovanović e Jovanović (2010), o trabalho desenvolvido por Trabelsi *et al.* (2014) também utiliza diferentes concentrações de K_2HPO_4 para o desenvolvimento do fantoma. Neste trabalho, são utilizadas 5 amostras com concentrações variando entre 0 e 300 mg/cm^3 .

⁹ Quando o fantoma possui geometria semelhante a alguma parte do corpo humano é denominado semi-antropomórfico.

FIGURA 20 – MÓDULOS DO FANTOMA ACR.



FONTE: Adaptado de McCollough *et al.* (2004).

LEGENDA: Seção transversal do (a) primeiro módulo, (b) segundo módulo, (c) terceiro módulo e (d) quarto módulo.

Quando não é possível utilizar um fantoma para a calibração da TC, uma equação de calibração linear pode ser obtida tomando algumas informações como referência:

- (a) o tecido ósseo sem porosidade é a região mais branca da TC e pode ser considerada equivalente à densidade do tecido cortical;
- (b) as regiões da TC que possuam água, ou algo muito próximo disso, podem ser aproximadas para a densidade da água.

Seguindo a linha de calibração sem a utilização de fantoma, no trabalho de Bitsakos *et al.* (2005) é identificado o valor máximo de número de Hounsfield encontrado na TC e assume-se que a densidade aparente correspondente àquele valor é $1,75 \text{ g/cm}^3$ (valor do tecido ósseo cortical). Depois, identifica-se o menor valor encontrado no tecido ósseo trabecular, na área do trocanter maior, e atribui-se o valor de $0,05 \text{ g/cm}^3$. Quando esses valores de densidades são aplicados a um modelo discretizado em elementos finitos, a densidade de cada elemento é obtida calculando o valor de densidade aparente como uma média dos valores dos *pixels* que o compõe.

No estudo desenvolvido por Peng *et al.* (2006) a definição das propriedades do material ósseo é realizada em duas etapas: (a) é obtido o valor de HU para cada elemento da malha de elementos finitos e (b) uma escala auxiliar é utilizada para converter os valores de HU para HU'. Os valores de HU' são definidos baseados na escala de Hounsfield. A escala auxiliar é utilizada buscando um melhor ajuste dos valores de HU à estrutura anatômica do fêmur. Esta conversão de valores é dada como

$$HU' = \begin{cases} 1500 & \text{para todos os elementos com valores de HU} > 1500, \\ 100 & \text{para todos os elementos internos com valores de HU} < 100, \\ 101 & \text{para todos os elementos da superfície com valores de HU} < 101, \\ HU & \text{para todas as outras possibilidades.} \end{cases} \quad (3.8)$$

Este trabalho e variações dele são amplamente utilizados na literatura (PÉREZ *et al.*, 2010; PÉREZ; SERAL-GARCÍA, 2013; PÉREZ *et al.*, 2014; GARIJO *et al.*, 2014; LUO *et al.*, 2017). Uma das variações pode ser vista no trabalho de Pérez e Seral-García (2013). Inicialmente é realizada a obtenção dos valores de densidade pela equação

$$\rho = 1 + 0,0007185HU. \quad (3.9)$$

Posteriormente, o valor de densidade obtido a partir da equação é limitado entre 0,5 e 1,92 g/cm³. Ou seja, caso o valor obtido seja inferior a 0,5 é considerado 0,5 g/cm³ e caso seja superior a 1,92 é definido como 1,92 g/cm³. A calibração sem o fantoma possui, geralmente, um erro maior, mas ainda possibilita a obtenção de um campo de densidade próximo ao real.

3.4 Atribuição de propriedades dos materiais de estruturas ósseas para modelos de elementos finitos

A análise via MEF é amplamente utilizada para investigar o comportamento mecânico de diversas estruturas, entre elas, as ósseas. Os dados obtidos em uma TC podem ser utilizados para gerar modelos de elementos finitos do osso e, se a TC for devidamente calibrada, podem ser obtidos dados precisos sobre a morfologia óssea, ou seja, a distribuição de densidades do tecido (ZANNONI *et al.*, 1999).

Um dos primeiros trabalhos desenvolvidos com o objetivo de agregar propriedades reais a um modelo de MEF, é o de Marom e Linden (1990), o qual utiliza uma TC e o MEF para determinar as tensões e os deslocamentos em uma seção transversal de um osso longo. A partir de uma TC, obtêm-se a geometria, as distribuições de densidades aparentes e, a partir destas, as propriedades elásticas para o modelo de elementos finitos tridimensional. Nesse trabalho, o osso é escaneado simultaneamente com quatro soluções padrão de fosfato monoácido de potássio (K₂HPO₄), com a escala de Hounsfield referente ao intervalo do osso cortical humano e, assim, reduz-se a possibilidade de obtenção de valores distorcidos para cada *pixel*. Um pré-processador desenvolvido gera o modelo de elementos finitos de uma seção da diáfise de uma tíbia humana, por meio de cinco passos:

- (a) reconstruir e exibir a imagem;
- (b) detectar as arestas;
- (c) gerar a malha de elementos finitos;
- (d) exibir o modelo e
- (e) gerar um arquivo de entrada para o programa de elementos finitos.

Os resultados são exibidos por um pós-processador desenvolvido pelos autores, o qual realiza a comparação com as tensões e deformações encontradas na literatura.

No trabalho de Zannoni *et al.* (1999) é desenvolvido um *software* capaz de armazenar os dados do material, além de gerar uma malha de elementos finitos a partir de uma tomografia e, assim, atribuir a cada elemento, as devidas propriedades do material armazenadas a partir das imagens do tecido ósseo. O *software* é denominado Bonemat (*Bone Material*) e sua utilização pode se dar em quatro passos:

- (a) entradas do modelo geométrico e do conjunto de dados da TC;
- (b) entradas do conjunto de dados para calibração e dos parâmetros empíricos do modelo;
- (c) avaliação do módulo de Young de cada elemento do modelo e
- (d) saída do modelo completo (modelo contendo as propriedades para cada elemento).

O programa é testado com um conjunto de dados “*phantom*” para avaliar a distribuição da discretização das propriedades do osso. No trabalho desenvolvido por Taddei *et al.* (2004) é investigada a influência do algoritmo de mapeamento de material, Bonemat, sobre os resultados previstos pela análise de elementos finitos. São utilizados dois tipos de malha, uma grosseira e uma refinada, de um fêmur, uma tíbia e um ilíaco humanos, gerados a partir de dados de TC e utilizado para os ensaios. Além disso, uma análise de convergência de malha é realizada para o modelo do fêmur, utilizando seis níveis de refinamento. Desta forma, é possível verificar se a inclusão das propriedades do material altera substancialmente o comportamento de convergência da malha. Muitos pesquisadores utilizam o *software* Bonemat como uma ferramenta de auxílio em seus estudos (VICECONTI *et al.*, 2004; TADDEI *et al.*, 2006; SCHILEO *et al.*, 2007; LAZ *et al.*, 2007; COOMBS *et al.*, 2011; EMERSON, 2012; CAIMI; CASAROLI, 2013; MARTELLI *et al.*, 2014).

O estudo proposto por Chen *et al.* (2010) apresenta uma abordagem diferente para atribuição de propriedades do tecido ósseo, a partir de uma TC, para um modelo de elementos finitos. A obtenção é por meio da utilização dos *softwares* Matlab e Abaqus. Para obter um modelo geométrico de elementos finitos, emprega-se uma abordagem de segmentação de múltiplos

limites. As imagens da TC são inicialmente processadas por uma divisão do osso, em uma série de seções bidimensionais, por meio do *software* Matlab automaticamente. O modelo tridimensional é, então, reconstruído manualmente com o *software* Amira. Os valores de intensidade da imagem são enviados em um arquivo de texto, o qual é processado pelo *software* Abaqus, para calcular as propriedades do tecido ósseo. Além desses estudos, há, também, *softwares* comerciais que realizam esse procedimento, sendo o mais conhecido e utilizado, o Mimics (PÉREZ *et al.*, 2010; NEUERT; DUNNING, 2013; PARR *et al.*, 2013).

3.5 Caracterização de parâmetros de modelos de remodelação óssea

Os modelos de remodelação óssea encontrados na literatura possuem parâmetros obtidos de forma empírica e não individualizados. Quando estes modelos são aplicados a um modelo de elementos finitos, há uma representação apenas qualitativa deste tecido, quando comparado a TC. Nesta Seção são apresentados alguns trabalhos que, de alguma forma, buscam quantificar ou diminuir a diferença entre os campos de densidades numérico e real.

Nesta linha, no trabalho proposto por Thomsen *et al.* (1996) é realizada uma análise de sensibilidade nos parâmetros do modelo de remodelação, com o intuito de obter uma configuração de densidades de uma vértebra que seja similar à encontrada após o período da menopausa. O modelo descreve os efeitos que dois parâmetros acarretam na perda de tecido trabecular vertebral. A simulação é realizada em um período de 20 anos, considerando inicialmente que o osso é de uma pessoa de 48 anos, e que o fim da menopausa ocorre 5 anos após o início da simulação. A análise de sensibilidade é realizada para dois parâmetros do modelo, sendo estes a frequência de ativação, a qual tem o seu valor dobrado (de $1/1096 \text{ dias}^{-1}$ para $1/548 \text{ dias}^{-1}$), e a profundidade de reabsorção que é aumentada de 50 para $70 \mu\text{m}$. Depois da menopausa (5 anos), considera-se que esses parâmetros retornam aos valores iniciais.

O modelo de remodelação óssea proposto em Huiskes *et al.* (1992) é modificado em Turner *et al.* (2005). Neste estudo, o modelo de remodelação é combinado com um fêmur humano tridimensional discretizado pelo MEF, para prever alterações na densidade óssea após a ATQ. A simulação é realizada para três componentes femorais com diferentes projetos (geometria do componente e material aplicado). No modelo de remodelação óssea, tem-se a modificação dos seguintes parâmetros:

- (a) taxas de formação e reabsorção óssea;
- (b) posição central da zona morta;
- (c) aplicação do carregamento;
- (d) estímulo mecânico.

As densidades das zonas de Gruen¹⁰ correlacionam-se qualitativamente com as medidas de densitometria clínica (DEXA) após um período de dois anos da realização da ATQ.

Segundo Tsubota e Adachi (2005) os parâmetros do modelo de remodelação são as chaves para a determinação das mudanças espaciais e temporais na estrutura óssea, em uma simulação computacional. Neste sentido, os autores variam diferentes parâmetros com o intuito de descrever as mudanças na estrutura trabecular. Dois parâmetros são introduzidos na equação da taxa de remodelação para expressar a sensibilidade das células ósseas em relação ao estímulo mecânico, sendo estes:

- (a) valores limites da zona morta;
- (b) *sensing distance*: definida como o raio da área onde as células podem “sentir” o estímulo mecânico.

Para algumas análises os autores adotam a *sensing distance* como constante e variam os limites da zona morta (de 0 a 10). Em uma segunda abordagem, os autores variam a *sensing distance*, normalizando-a pelo tamanho do comprimento do osso trabecular na região, e estimulando uma zona morta constante, com intervalo de $\pm 5,0$.

No trabalho proposto por Sharma *et al.* (2009), o objetivo é completar o primeiro passo para o desenvolvimento de um modelo realístico, robusto e sujeito a um carregamento específico, que possibilite simular o processo de remodelação óssea de uma glenóide¹¹. Nesse estudo, o processo de remodelação óssea da glenóide é guiado pelo valor da energia de deformação. Esta é determinada aplicando o modelo de remodelação apresentado por Weinans *et al.* (1992). Os autores variam alguns parâmetros do modelo de remodelação (equação 3.1):

- (a) parâmetro B : constante da taxa de remodelação que varia entre 50 e 2000, sendo que a melhor é definida, qualitativamente, como sendo 200;
- (b) parâmetro ψ_w : largura da zona morta, variando entre 0,1 e 0,8, sendo a melhor qualitativamente, o valor de 0,4;
- (c) parâmetro Δt : intervalo de tempo, em que ocorre a remodelação óssea para cada carregamento aplicado. O intervalo é adotado como 8,25 ou 10 dias.

A melhor configuração, posta pelos autores, é aquela onde obtêm-se uma distribuição que permita a comparação visual com dados clínicos e que seja a mais próxima possível qualitativamente da distribuição real.

¹⁰ Este é um método que consiste na divisão da vista anteroposterior do fêmur operado em 7 regiões distintas, denominadas zonas de Gruen. Dessa forma, é possível caracterizar os modos de falha das próteses.

¹¹ O ombro é composto por três ossos, sendo estes a clavícula, a escápula e o úmero. A cabeça do úmero se encaixa em uma cavidade presente na escápula, sendo esta conhecida como cavidade glenóide ou fossa glenóide.

A capacidade do modelo de remodelação óssea proposto no trabalho de Doblaré e García (2002) em prever a distribuição de densidades de diferentes tipos de ossos humanos (fêmur, tíbia e mandíbula) é avaliada em Pérez *et al.* (2010). O modelo é aplicado utilizando os parâmetros sugeridos em Doblaré e García (2002). Para avaliar a capacidade do modelo é realizada uma comparação quantitativa entre as distribuições de densidades calculada por dados de TC e aquela obtida como resultado pela aplicação do modelo de remodelação óssea. Um código é implementado, via Matlab, para calcular as diferenças absoluta e relativa e realizar a comparação entre as distribuições. A diferença absoluta é obtida por meio da diferença entre os campos de densidade referente ao modelo de remodelação e calculada a partir da HU, obtida da TC. A diferença relativa é calculada dividindo a diferença absoluta pela densidade obtida na TC. As menores diferenças são encontradas nas regiões corticais, onde a densidade é maior. Com a diminuição da densidade, obteve-se um aumento na diferença. As diferenças maiores são encontrados nas regiões onde as condições de contorno foram aplicadas.

Assim como o trabalho de Sharma *et al.* (2009), onde um modelo de remodelação óssea femoral é aplicado a outro osso, em Neuert e Dunning (2013) é aplicado o modelo desenvolvido em Weinans *et al.* (1992) para a simulação da porção distal da ulna¹². Neste trabalho, os autores variam os seguintes parâmetros (equação 3.1):

- (a) parâmetro ψ_{DEDM}^* : estímulo de referência, sendo adotado como 2500, 250 e 25;
- (b) parâmetro ψ_w : largura da zona morta, sendo adotado 0,35, 0,55 e 0,75. Todos os valores são citados na literatura.

Para avaliação, aplica-se uma medida de erro, denominada erro quadrático médio. Esta avalia a diferença entre os campos clínico e numérico de densidades dentro de uma região de interesse.

No trabalho de Rungsiyakull *et al.* (2010) é realizada uma simulação multiescala da osseointegração/remodelação óssea no entorno de um implante dentário, onde as respostas do processo de remodelação óssea para o modelo microscópico (com uma superfície morfológica específica) são avaliadas em termos da densidade aparente média desenvolvida na região peri-protética. O modelo geométrico multiescala considera dois fenômenos basicamente, sendo o primeiro em uma escala macro, onde são geradas as respostas globais do tecido ósseo. O segundo fenômeno é a nível micro, o qual quantifica a mudança na densidade aparente dos elementos representativos de volume. Para modificação das propriedades, os autores alteram o modelo de remodelação óssea proposto por Weinans *et al.* (1992) para o caso de remodelação no entorno da prótese dentária. A investigação dos principais parâmetros de revestimento da superfície protética (diâmetro do poro e fração de volume) envolvidos no processo é realizada por meio da construção de uma superfície de resposta. Assim, é realizada a maximização da superfície

¹² A ulna é um dos ossos que formam o antebraço, sendo o maior deles. É classificado como um osso longo e sua parte proximal é similar a uma chave inglesa.

da prótese para que haja a melhor osseointegração possível. O processo é avaliado a partir das premissas que quanto maior e mais homogênea a densidade local na região de interface, maior será o nível de osseointegração naquele local. Como resultado, os autores propõem a necessidade de existência de uma superfície morfológica não uniforme para gerar a melhor osseointegração possível.

Os trabalhos apresentados nesta seção seguem quatro linhas diferentes. Na primeira, os autores buscam variar alguns parâmetros de modelos de remodelação óssea a fim de obter um conjunto de valores que gerem um campo de densidades próximo de uma configuração real. A variação dos parâmetros não seguem algum algoritmo de otimização, ou seja, tem-se previamente os valores a serem testados. Na segunda linha, os autores buscam comparar os resultados de modelos de remodelação óssea, sem variação de parâmetros, com os dados de uma TC por meio de um cálculo de erro. A terceira, possui contribuições das outras duas linhas, utiliza a variação de alguns parâmetros de modelos de remodelação óssea, sendo que a variação dos parâmetros é previamente determinada, para comparação com os dados de uma TC por meio de um cálculo de erro. E por fim, a quarta linha utiliza uma superfície de resposta para definir os parâmetros geométricos do modelo sólido (diâmetro do poro e fração de volume) que geram a melhor osseointegração.

3.6 Principais contribuições do trabalho proposto

O osso é um tecido vivo, anisotrópico e possui a capacidade de se restaurar. Devido a essas características, cada indivíduo possui dois fêmures com configurações próprias. Um exemplo é a classificação do fêmur quanto a espessura da camada cortical, que pode ser visualizada na FIGURA 3.

Via de regra, os trabalhos apresentados neste Capítulo que descrevem matematicamente a remodelação óssea não consideram que cada pessoa possua fêmures com características singulares. E desta forma, a distribuição heterogênea de densidades obtida por meio destes modelos representam o fêmur humano, somente, de forma qualitativa (FIGURA 2).

Este estudo é o primeiro da literatura a obter os parâmetros característicos de um modelo de remodelação para um indivíduo específico. Para isto, é proposta uma metodologia que possibilite identificar um conjunto de parâmetros característicos de um dado modelo de remodelação óssea, que permita a obtenção de um campo de densidades o mais próximo possível de um campo obtido por meio de uma TC. A diferença entre os campos numérico e da TC é medida e utilizada em um algoritmo de otimização.

Para o bom funcionamento da metodologia, é necessário que o modelo de remodelação óssea apresente solução única, independente da configuração de densidades iniciais. Ou seja, o modelo deve ser bem posto. Desta forma, uma outra contribuição deste trabalho é a realização de modificações no modelo de Stanford isotrópico para que este apresente unicidade de soluções.

Neste estudo são analisados vários fatores que contribuem para esta unicidade: a eliminação da zona morta, a mitigação do fenômeno de *checkerboard* e a eliminação das descontinuidades na determinação de algumas variáveis do modelo.

4 METAMODELAGEM E PROJETO DE EXPERIMENTOS

Nos projetos de otimização de engenharia, frequentemente, são utilizadas funções cuja expressão analítica é desconhecida e possui alto custo computacional. Uma alternativa, para lidar com essas dificuldades, é a substituição dessa função real por uma função analítica e de fácil manuseio. Esse modelo matemático é denominado metamodelo (do inglês *metamodel* ou *surrogate model*). Seu objetivo é fornecer uma resposta aproximada para um conjunto de dados de entrada específicos.

A capacidade de predição de um metamodelo é fortemente dependente da distribuição dos pontos de dados do modelo. Esses pontos são determinados através de um projeto de experimentos. Logo, a qualidade do projeto de experimentos está diretamente relacionada à precisão da representação do espaço do metamodelo. Os projetos de experimentos são procedimentos estatísticos desenvolvidos com o intuito de melhorar a representatividade de uma amostra. Ou seja, consiste em um conjunto de simulações determinadas por critérios estatísticos, o qual representa o domínio do projeto. Dessa forma, com um menor número de simulações é possível determinar, de maneira adequada, a influência de diversas variáveis de projeto na resposta de um dado sistema ou processo. Diz-se que uma amostra que atenda esse requisito “preenche” o espaço de projeto (*space-filling*).

Este Capítulo tem como objetivo apresentar uma breve teoria a respeito do projeto de experimentos, do metamodelo e do critério de preenchimento utilizados neste estudo.

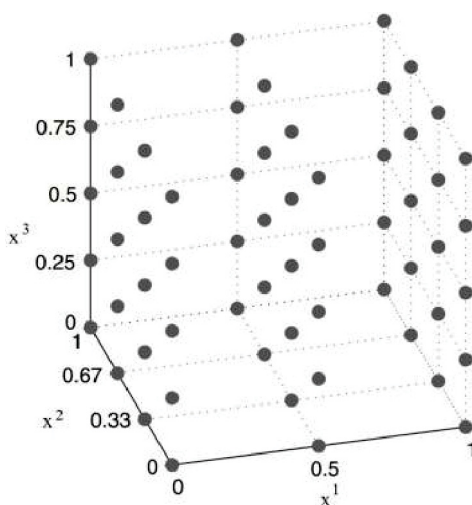
4.1 Projeto de experimentos

Inúmeros projetos de experimentos atendem, com diferentes graus de sucesso, os critérios de qualidade indicados para a construção de metamodelos (FORRESTER *et al.*, 2008). Entre as principais técnicas estão os métodos clássicos como o Fatorial Completo (*Full Factorial*), o *Central Composite*, o *Box-Behnken*, o *Alphabetical Optimal* e o *Plackett-Buman* (MYERS; MONTGOMERY, 2009; CAVAZZUTI, 2013). Como métodos de preenchimento completo do espaço (*space-filling*) tem-se o de Malha Simples (*Simple Grids*), o Hipercubo Latino (FORRESTER *et al.*, 2008; CAVAZZUTI, 2013), as Matrizes Ortogonais (OWEN, 1992), a Sequência Hammersley (KALAGNANAM; DIWEKAR, 1997), o Projeto Uniforme e os métodos de *Minimax* e *Maximin* (JOHNSON *et al.*, 1990). Além desses, há, também, os Métodos Híbridos como a Amostragem de Importância (*Importance Sampling*) (AU; BECK, 1999), a Seleção Humana ou Randômica, a Simulação Direcional (DITLEVSEN *et al.*, 1986), a Amostragem Discriminativa e os Métodos Adaptativos ou Sequenciais (WANG; SHAN, 2007).

A técnica do Fatorial Completo é a forma mais direta de descrever um projeto de experimentos e se baseia na definição de uma malha uniforme e retangular de pontos. Cada variável do espaço de projeto, x^i , é dividida em q_i partições de tamanhos iguais e todas as possíveis

combinações destas são computadas. A FIGURA 21 apresenta um exemplo deste tipo de projeto de experimentos. Uma das limitações desta técnica é que o número total de dados amostrais é igual ao produto do número de partições em cada dimensão, ou seja, $n = q_1 \times q_2 \times \dots \times q_k$. Com isso, aumenta-se rapidamente o número de pontos no preenchimento do domínio utilizado a medida que aumenta-se a dimensão do problema. Outra limitação é que, quando projetados sobre os eixos, os conjuntos de pontos se sobrepõem. Assim, a eficiência da predição pode ser prejudicada (FORRESTER *et al.*, 2008).

FIGURA 21 – EXEMPLO DE UM PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTO FATORIAL COMPLETO TRIDIMENSIONAL.



FONTE: Forrester *et al.* (2008).

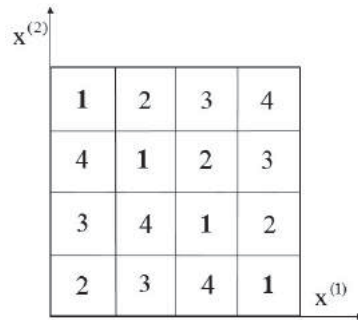
Uma forma de evitar que haja sobreposição da projeção dos pontos é a utilização de um método que produza a estratificação das informações, ou seja, é realizada uma amostragem aleatória no espaço de projeto. Nesse caso, uma metodologia que pode ser aplicada é denominada Hipercubo Latino.

4.1.1 Hipercubo Latino

O projeto de experimentos denominado Hipercubo Latino foi apresentado pela primeira vez por McKay *et al.* (1979). Quando este projeto é desenvolvido de forma bidimensional (duas variáveis), este é denominado Quadrado Latino. O espaço gerado é dividido como um tabuleiro de xadrez de dimensões $n \times n$, além de determinar n subquadrados. Uma importante característica deste projeto é que não há sobreposição dos subquadrados sobre os eixos das variáveis. Na FIGURA 22 é apresentado um exemplo de Quadrado Latino, considerando que x_1 e x_2 são as variáveis de projetos e que estão divididas em quatro subquadrados ($n = 4$).

Na FIGURA 22, o algarismo 1 está destacado para representar a posição dos pontos no espaço de amostragem, porém qualquer um dos quatro números poderia ter sido escolhido. Além disso, a configuração estabelecida é apenas uma entre 576 possibilidades (FORRESTER *et al.*, 2008). Com tantas possibilidades, certamente várias delas não preencheriam o espaço de projeto de maneira adequada.

FIGURA 22 – EXEMPLO DE UM QUADRADO LATINO COM DUAS VARIÁVEIS DE PROJETO E $n = 4$.

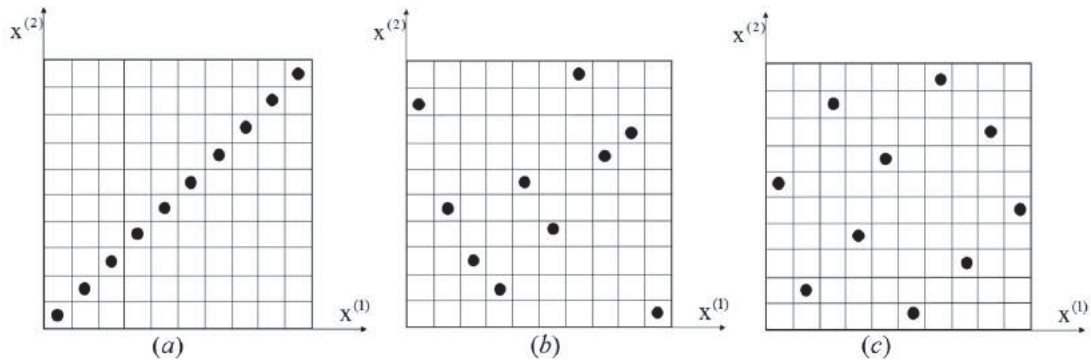


1	2	3	4
4	1	2	3
3	4	1	2
2	3	4	1

FONTE: Adaptado de Forrester *et al.* (2008).

A FIGURA 23 apresenta três situações que atendem os requisitos do projeto de experimentos do Hipercubo Latino. Todavia, há uma nítida diferença nas qualidades de preenchimento do espaço amostral (espaço de projeto). A FIGURA 23a apresenta uma amostragem disposta diagonalmente, a FIGURA 23b uma amostra gerada de forma aleatória e, por fim, a FIGURA 23c apresenta uma amostragem melhorada. Intuitivamente, pode-se dizer que a qualidade da amostra (preenchimento do espaço de projeto) aumenta da esquerda para a direita.

FIGURA 23 – EXEMPLO DE UM QUADRADO LATINO COM DUAS VARIÁVEIS DE PROJETO E $n = 10$.



FONTE: Adaptado de Passos (2016).

Uma das medidas mais utilizadas para avaliar a uniformidade (o que qualifica um dado preenchimento do espaço de projeto) de uma amostra é a técnica denominada *maxmin*, a qual foi proposta, inicialmente, por Johnson *et al.* (1990). Para a aplicação dos conceitos dessa técnica é considerado que a distância, d , entre dois pontos $\mathbf{x}^{(i_1)}$ e $\mathbf{x}^{(i_2)}$, geralmente, é definida como

$$d(\mathbf{x}^{(i_1)}, \mathbf{x}^{(i_2)}) = \left(\sum_{j=1}^{nd} |x_j^{(i_1)} - x_j^{(i_2)}|^k \right)^{1/k}, \quad (4.1)$$

sendo nd a quantidade de componentes do vetor \mathbf{x} , ou seja, a dimensão do espaço amostrado e k o parâmetro que determina o tipo de norma da distância que é empregado. Para $k = 1$ tem-se a norma retangular (também conhecida como norma de *Manhattan*) e para $k = 2$, tem-se a norma Euclidiana. Quando o número de pontos utilizado no projeto de experimentos é elevado, indica-se

utilizar a norma de *Manhattan* para uma redução do custo computacional (FORRESTER *et al.*, 2008).

A técnica *maxmin* pode ser definida como:

Seja d_j (sendo $j = 1, \dots, m$) a lista de valores únicos de distância entre todos os pares possíveis de pontos de uma amostra \mathbf{X} , dispostos em ordem crescente, e J_j (sendo $j = 1, \dots, m$) definido como a quantidade de pares separados pela distância d_j . A qualidade da distribuição desta amostra \mathbf{X} é disposta em um *ranking*, sendo este da melhor para a pior qualidade, e definido por amostras que maximizam o valor de d_1 , dentro destas, as que minimizam o valor de J_1 . Em J_1 , as que maximizam o valor de d_2 e dentro destas as que minimizam o valor de J_2 . Esse processo é realizado até que d_m e J_m sejam atingidos e o ciclo esteja completo (FORRESTER *et al.*, 2008).

No trabalho de Morris e Mitchell (1995) é proposto um critério combinado, definido pela medida Φ_q , que computa os termos d_j e J_j em um único parâmetro, tal que

$$\Phi_q(\mathbf{X}) = \left(\sum_{j=1}^m J_j d_j^{-q} \right)^{1/q}. \quad (4.2)$$

Os autores recomendam a minimização de Φ_q para $q = 1, 2, 5, 10, 20, 50$ e 100 e, juntamente, aplicar o critério *maxmin* para determinar, através de métodos de otimização, a melhor amostra para o projeto de experimentos.

4.2 Construção do metamodelo de Kriging

Várias técnicas de metamodelagem podem ser encontradas na literatura, tais como a Polinomial (com comportamento linear, quadrático ou de ordem superior) (JIN *et al.*, 2001), *Splines* (linear e cúbica) (TURNER; CRAWFORD, 2005), *Splines* de regressão adaptativa multivariada (FRIEDMAN, 1991), Kriging (SACKS *et al.*, 1989; LOPHAVEN *et al.*, 2002), Funções de Base Radial (DYN *et al.*, 1986; JÚNIOR, 2011), Redes Neurais Artificiais (PAPADRAKAKIS *et al.*, 1998; JÚNIOR, 2011) e Máquinas de Vetores de Suporte (VAPNIK, 2000).

A modelagem por Kriging vem sendo muito utilizada nas duas últimas décadas. No início, o método era utilizado para sistemas físicos de duas ou três dimensões (ECHARD *et al.*, 2013). As aplicações da krigagem se tornaram mais abrangentes a partir do trabalho de Sacks *et al.* (1989), em que os autores utilizaram a técnica em dados obtidos a partir de um modelo computacional, ao invés de medidas realizadas em campo.

A construção do metamodelo de Kriging é descrita a seguir com base, principalmente, nos trabalhos de Forrester *et al.* (2008), Jones (2001), Roustant *et al.* (2012) e Passos (2016).

Considerando um conjunto de dados experimentais, $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}^{(1)}, \mathbf{x}^{(2)}, \dots, \mathbf{x}^{(n)}\}^T$ com respostas $\mathbf{y} = \{y^{(1)}, y^{(2)}, \dots, y^{(n)}\}^T$, onde $y^{(i)} = y(\mathbf{x}^{(i)})$, o metamodelo de Kriging busca construir uma

expressão que permita encontrar a resposta para um novo ponto, \mathbf{x} . A função $y(\mathbf{x})$, apesar de ser determinística, é desconhecida (exceto para os pontos amostrais, $\mathbf{x}^{(i)}$). Além disso, a resposta y , em relação a um ponto \mathbf{x} , pode ser modelada como um processo aleatório¹ $\mathbf{Y}(\mathbf{X})$, normalmente distribuído com média μ_Y e variância σ_Y^2 . O vetor referente a esse processo é dado por

$$\mathbf{Y} = \begin{bmatrix} Y(\mathbf{x}^{(1)}) & Y(\mathbf{x}^{(2)}) & \cdots & Y(\mathbf{x}^{(n)}) \end{bmatrix}^T. \quad (4.3)$$

Este vetor aleatório tem uma média (amostral) igual a $\mathbf{1}\mu_Y$ ($\mathbf{1}$ é um vetor coluna de números 1 e com dimensão $n \times 1$). As variáveis aleatórias do vetor \mathbf{Y} são correlacionadas entre si usando a expressão de função de base

$$\text{cor}[Y(\mathbf{x}^{(i)}), Y(\mathbf{x}^{(l)})] = \exp\left(-\sum_{j=1}^{nd} \theta_j |x_j^{(i)} - x_j^{(l)}|^{p_j}\right), \quad (4.4)$$

sendo θ_j um parâmetro de ajuste determinado a partir da verossimilhança máxima e da técnica de algoritmos genéticos. Desta forma, a matriz de correlações, $\mathbf{\Lambda}$, de dimensão $n \times n$, de todos os dados observados é dada por

$$\mathbf{\Lambda} = \begin{bmatrix} \text{cor}[Y(\mathbf{x}^{(1)}), Y(\mathbf{x}^{(1)})] & \cdots & \text{cor}[Y(\mathbf{x}^{(1)}), Y(\mathbf{x}^{(n)})] \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \text{cor}[Y(\mathbf{x}^{(n)}), Y(\mathbf{x}^{(1)})] & \cdots & \text{cor}[Y(\mathbf{x}^{(n)}), Y(\mathbf{x}^{(n)})] \end{bmatrix}, \quad (4.5)$$

e a matriz de covariância por

$$\text{Cov}(\mathbf{Y}, \mathbf{Y}) = \sigma_Y^2 \mathbf{\Lambda}, \quad (4.6)$$

sendo σ_Y o desvio padrão de \mathbf{Y} (relacionado à variância do processo). É intuitivo que considerando dois pontos de projeto, $\mathbf{x}^{(i)}$ e $\mathbf{x}^{(l)}$, separados por uma pequena distância, a variação das respostas, $y(\mathbf{x}^{(i)})$ e $y(\mathbf{x}^{(l)})$, possua uma diferença tão pequena quanto a distância entre esses pontos de projeto. Ou seja, para uma distância pequena $|\mathbf{x}^{(i)} - \mathbf{x}^{(l)}|$, espera-se que exista uma grande correlação entre os processos aleatórios $Y(\mathbf{x}^{(i)})$ e $Y(\mathbf{x}^{(l)})$. A correlação também depende dos valores atribuídos para θ_j e p_j . Os valores de p_j definem a suavidade da correlação. Para p_j igual a 2, tem-se a função de correlação Gaussiana, a qual apresenta grande suavidade. Quando o valor de p_j é reduzido, tem-se uma diminuição da suavidade da função. O parâmetro θ_j está relacionado à importância ou quão ativa é a variável x_j . Esses parâmetros são desconhecidos e para determiná-los, utiliza-se a técnica de máxima verossimilhança. A função de verossimilhança é definida em termos de cada amostra, n , gerada anteriormente e é dada por

$$V = \frac{1}{(2\pi\sigma_Y^2)^{n/2} |\mathbf{\Lambda}|^{1/2}} \exp\left[-\frac{(\mathbf{y} - \mathbf{1}\mu_Y)^T \mathbf{\Lambda}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{1}\mu_Y)}{2\sigma_Y^2}\right]. \quad (4.7)$$

Usando o logaritmo natural para simplificar a maximização, tem-se que

$$\ln(V) = -\frac{n}{2} \ln(2\pi) - \frac{n}{2} \ln(\sigma_Y^2) - \frac{1}{2} \ln|\mathbf{\Lambda}| - \frac{(\mathbf{y} - \mathbf{1}\mu_Y)^T \mathbf{\Lambda}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{1}\mu_Y)}{2\sigma_Y^2}. \quad (4.8)$$

¹ Um processo aleatório é o processo repetitivo cujo resultado não descreve um padrão determinístico, mas segue uma distribuição de probabilidade.

Derivando a equação (4.8) em relação a μ_Y e igualando à zero, obtém-se a estimativa para a média, conforme a máxima verossimilhança, tal que

$$\hat{\mu}_Y = \frac{\mathbf{1}^T \mathbf{\Lambda}^{-1} \mathbf{y}}{\mathbf{1}^T \mathbf{\Lambda}^{-1} \mathbf{1}}. \quad (4.9)$$

Derivando agora a equação (4.8) em relação a σ_Y^2 e igualando à zero, obtém-se a estimativa para a variância, conforme a máxima verossimilhança, sendo

$$\hat{\sigma}_Y^2 = \frac{(\mathbf{y} - \mathbf{1}\mu_Y)^T \mathbf{\Lambda}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{1}\mu_Y)}{n}. \quad (4.10)$$

Essas estimativas podem ser substituídas na equação (4.8) e removidos os termos constantes resultando na função de máxima ln-verossimilhança concentrada, tal que

$$\ln(V) \approx -\frac{n}{2} \ln(\hat{\sigma}^2) - \frac{1}{2} \ln|\mathbf{\Lambda}|. \quad (4.11)$$

O valor desta função depende dos parâmetros θ_j e p_j que a maximize. Para calculá-los é necessário utilizar uma técnica de otimização global. Na prática, geralmente assume-se o valor igual a 2 para p_j pois, como mencionado anteriormente, este proporciona maior suavidade e reduz a complexidade do código pois, desta forma, é necessário utilizar uma técnica de otimização somente para encontrar valor de θ_j . Isso se justifica devido ao fato de que para diferentes valores de θ_j , há grande diferença nas funções de correlações obtidas.

Segundo Jones (2001) e Forrester *et al.* (2008), a predição \hat{y} em um ponto \mathbf{x} não amostrado é dada por

$$\hat{y}(\mathbf{x}) = \hat{\mu} + \lambda^T \mathbf{\Lambda}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{1}\hat{\mu}), \quad (4.12)$$

sendo λ o vetor de correlações entre os dados observados e a nova previsão. Por fim, o Kriging possibilita o cálculo de um estimador de erro no modelo (também denominado variância de \mathbf{x} , \hat{s}^2). Este estimador pode ser utilizado para auxiliar a determinação das coordenadas dos novos pontos inseridos no modelo através dos critérios de preenchimento, e é dado como

$$\hat{s}^2(\mathbf{x}) = \hat{\sigma}^2 \left[1 - \lambda^T \mathbf{\Lambda}^{-1} \lambda + \frac{1 - \mathbf{1}^T \mathbf{\Lambda}^{-1} \lambda}{\mathbf{1}^T \mathbf{\Lambda}^{-1} \mathbf{1}} \right]. \quad (4.13)$$

4.3 Critérios de preenchimento

A utilização de um metamodelo permite a obtenção de uma função aproximada, a qual tende a ser próxima à real, a partir de um dado projeto de experimentos. Por vezes, a quantidade de dados experimentais não é suficiente para que a função aproximada represente, de forma satisfatória, a função real. Logo, a adição de novos pontos é necessária, gerando melhorias quanto à aproximação da função.

O critério de Melhoria Esperada (EI, do inglês *Expected Improvement*) é o mais utilizado atualmente e foi proposto por Jones *et al.* (1998). A base deste método se dá pelo critério de preenchimento de Probabilidade de Melhoria (PI, do inglês *Probability of Improvement*). Logo, esses dois critérios são apresentados na sequência.

4.3.1 Probabilidade de Melhoria

O critério de PI parte do princípio de que a determinação de novos pontos experimentais geram uma melhoria em relação ao valor observado y_{min} (JONES *et al.*, 1998), sendo este o menor valor conhecido da função objetivo. Considerando que $y_R(\mathbf{x})$ é uma única realização do processo aleatório $Y(\mathbf{x})$, a probabilidade de melhoria calcula a frequência de se observar que tal realização seja igual ou menor do que a de um determinado valor y_{alvo} , sendo este o valor da função aproximada que se deseja atingir. A partir disto, pode-se calcular a probabilidade de uma melhoria aplicando à função distribuição acumulada, Φ , da distribuição normal Z_n , na forma

$$\Phi(Z_n) = \Phi\left(\frac{y_{alvo} - \mu}{s}\right) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{s\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{y_{alvo} - \mu}{s}\right)^2} d\mu, \quad (4.14)$$

sendo μ e s^2 a média e a variância da distribuição (FORRESTER *et al.*, 2008). Aplicando ao Kriging, determina-se a probabilidade de que para um dado \mathbf{x} se obtenha uma realização $y_R(\mathbf{x})$ menor ou igual ao y_{alvo} escolhido, na forma de

$$P[I(\mathbf{x})] = \begin{cases} \Phi\left(\frac{y_{alvo} - \hat{y}(\mathbf{x})}{\hat{s}(\mathbf{x})}\right) & \text{se } \hat{s}(\mathbf{x}) > 0 \\ 0 & \text{se } \hat{s}(\mathbf{x}) = 0 \text{ e } \hat{y}(\mathbf{x}) \geq y_{alvo} \\ 1 & \text{se } \hat{s}(\mathbf{x}) = 0 \text{ e } \hat{y}(\mathbf{x}) < y_{alvo}. \end{cases} \quad (4.15)$$

Algumas características importantes do critério podem ser destacadas (FORRESTER *et al.*, 2008; PASSOS, 2016):

- (a) a variância, $\hat{s}(\mathbf{x})$, é nula nos pontos conhecidos (amostrais);
- (b) apesar de arbitrário, deseja-se que o ponto y_{alvo} sempre melhore o valor da função objetivo;
- (c) a utilização do melhor ponto amostrado pode não acarretar em um grande nível de melhoria em relação à função objetivo;
- (d) por fim, é necessário o conhecimento prévio do ponto de mínimo da função.

4.3.2 Melhoria Esperada

A ideia principal do critério de preenchimento por EI é que novos pontos \mathbf{x} sejam incorporados aos conhecidos, para que a resposta do metamodelo, seja o mais similar possível à função real e, desta forma, possibilite encontrar valores próximos ao mínimo global. A escolha dos pontos a serem incorporados leva em consideração uma medida de melhoria. Dessa forma, ao amostrar um novo ponto \mathbf{x} , a melhora do modelo é de

$$\begin{cases} y_{min} - y(\mathbf{x}) & \text{se } y(\mathbf{x}) < y_{min} \\ 0 & \text{se } y(\mathbf{x}) \geq y_{min}. \end{cases}$$

A equação que descreve a EI pode ser obtida, utilizando os parâmetros de Kriging, como

$$E[I(\mathbf{x})] = \begin{cases} (y_{min} - \hat{y}(\mathbf{x})) \Phi\left(\frac{y_{min} - \hat{y}(\mathbf{x})}{\hat{s}(\mathbf{x})}\right) + \hat{s}(\mathbf{x}) \phi\left(\frac{y_{min} - \hat{y}(\mathbf{x})}{\hat{s}(\mathbf{x})}\right) & \text{se } \hat{s}(\mathbf{x}) > 0 \\ 0 & \text{se } \hat{s}(\mathbf{x}) = 0 \end{cases} \quad (4.16)$$

onde Φ e ϕ são as funções de distribuição acumulada e a densidade de probabilidade da distribuição de Gauss, respectivamente. Nesse caso, a função ϕ é dada por

$$\phi\left(\frac{y_{min} - \mu}{s}\right) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}s^2} \exp\left[-\frac{(y_{min} - \mu)^2}{2s^2}\right], \quad (4.17)$$

sendo μ e s^2 a média e a variância da distribuição.

Algumas características desse critério de preenchimento podem ser destacadas:

- (a) é nulo nos pontos conhecidos e positivo em qualquer outro ponto;
- (b) sua magnitude aumenta com $\hat{s}(\mathbf{x})$, ou seja, o critério valoriza a busca em regiões com pouca ou nenhuma exploração;
- (c) sua magnitude também aumenta para as regiões onde $\hat{y}(\mathbf{x})$ é pequeno;
- (d) Por fim, não há necessidade de conhecimento do valor de mínimo da função objetivo.

5 METODOLOGIA

Neste Capítulo são apresentadas as etapas necessárias para o desenvolvimento da metodologia proposta, também são apontados todos os métodos, parâmetros e variáveis utilizados na implementação e validação da mesma. Por fim, são apresentados o modelo de remodelação óssea utilizado e todas as modificações nele inseridas.

5.1 Metodologia proposta para caracterização dos parâmetros de remodelação óssea

A metodologia proposta neste trabalho é composta, basicamente, por três etapas. A primeira refere-se à construção do modelo sólido do fêmur e à atribuição do campo de densidades de uma TC específica. A segunda refere-se às simulações do processo de remodelação óssea do modelo de elementos finitos obtido a partir do sólido construído. E por fim, as aplicações do projeto de experimentos, metamodelo e técnicas de otimização para o desenvolvimento da metodologia proposta que possibilita a obtenção dos parâmetros ótimos do modelo de remodelação para a TC em análise.

5.1.1 Primeira etapa: Construção do modelo sólido e recuperação de densidades

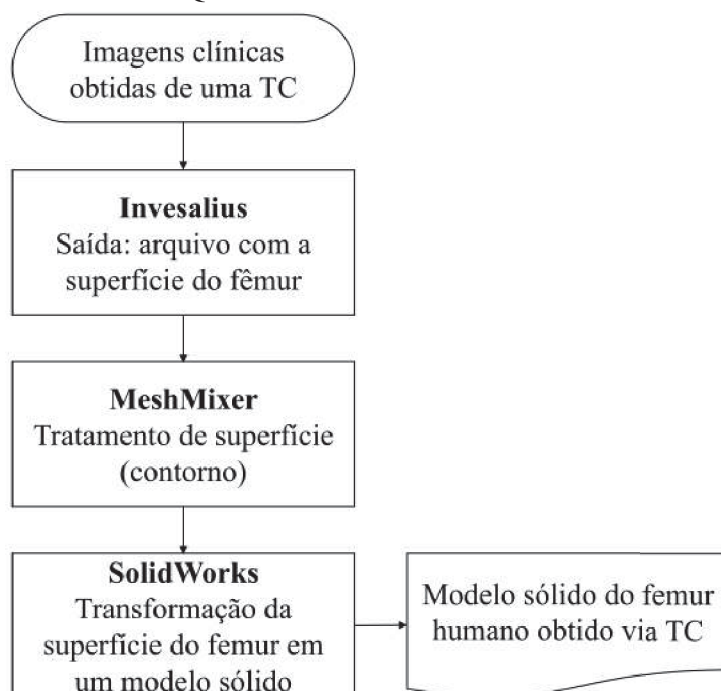
A primeira etapa da metodologia consiste na obtenção de um campo de densidades de um fêmur humano real a partir de sua TC e sua atribuição a um modelo sólido do mesmo. A FIGURA 24 apresenta um fluxograma com os passos necessários para a construção de um modelo sólido de um fêmur humano a partir de uma TC.

A reconstrução do modelo sólido é realizada através dos *softwares*:

- (a) *Invesalious*: a partir das imagens DICOM, obtidas via TC, é possível isolar os diferentes tecidos que compõem o corpo humano, por meio da escala de Hounsfield. A obtenção da superfície do fêmur humano depende exclusivamente dos valores de Hounsfield que representam o tecido ósseo. A superfície do fêmur pode ser exportada como uma malha de triângulos em formato STL.
- (b) *MeshMixer*: a superfície do fêmur é importada e, sobre a mesma, é realizado um tratamento. Este tratamento está diretamente ligado aos principais problemas encontrados, que são furos e sobreposição de alguns triângulos da malha STL;
- (c) *SolidWorks*: a superfície do osso é transformada em um modelo sólido.

Após a construção do modelo sólido, realiza-se a definição de densidades da TC no mesmo. Aqui dois *softwares* são utilizados. O primeiro, o Abaqus, é utilizado para gerar uma malha de elementos finitos, além de arquivos de texto com informações referentes às coordenadas

FIGURA 24 – FLUXOGRAMA PARA CONSTRUÇÃO DE UM MODELO SÓLIDO DE UM OSSO A PARTIR DE UM ARQUIVOS DE UMA TC EM FORMATO DICOM.



FONTE: A autora (2019).

dos nós e conectividade dos elementos. O segundo *software*, Bonemat, atribui as densidades da tomografia aos elementos do modelo MEF. Para atribuição do campo de densidades, utilizam-se as informações de conectividade e coordenadas nodais da malha e os arquivos DICOM como dados de entrada no Bonemat.

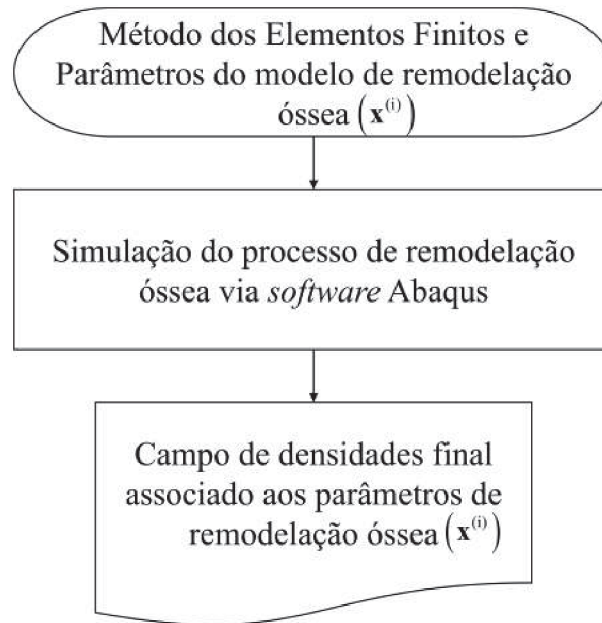
5.1.2 Segunda etapa: remodelação óssea computacional

A segunda etapa desta metodologia é apresentada, em forma esquemática, no fluxograma da FIGURA 25. A etapa consiste na obtenção de um campo de densidades oriundo de uma simulação utilizando um dado modelo de remodelação óssea computacional. Este campo possibilita sua comparação com a distribuição de uma TC de um fêmur real. Para tal, realiza-se uma análise via MEF, utilizando o *software* Abaqus em conjunto com subrotinas desenvolvidas em linguagem Fortran.

5.1.3 Terceira etapa: Construção da estrutura geral

O fluxograma exibido na FIGURA 26, representa a terceira etapa deste estudo e apresenta uma visão geral da metodologia implementada. O primeiro passo é a definição do modelo de remodelação óssea utilizado. Em seguida, identificam-se e limitam-se as variáveis de projeto, $\mathbf{x}^{(i)}$, que possam vir a apresentar variações de acordo com o indivíduo (largura e posição central da zona morta, velocidade de remodelação, entre outros). O próximo passo é a definição do projeto de experimentos a ser utilizado (Fatorial Completo, Hipercubo Latino, Matrizes Ortogonais,

FIGURA 25 – FLUXOGRAMA GENÉRICO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.



FONTE: A autora (2019).

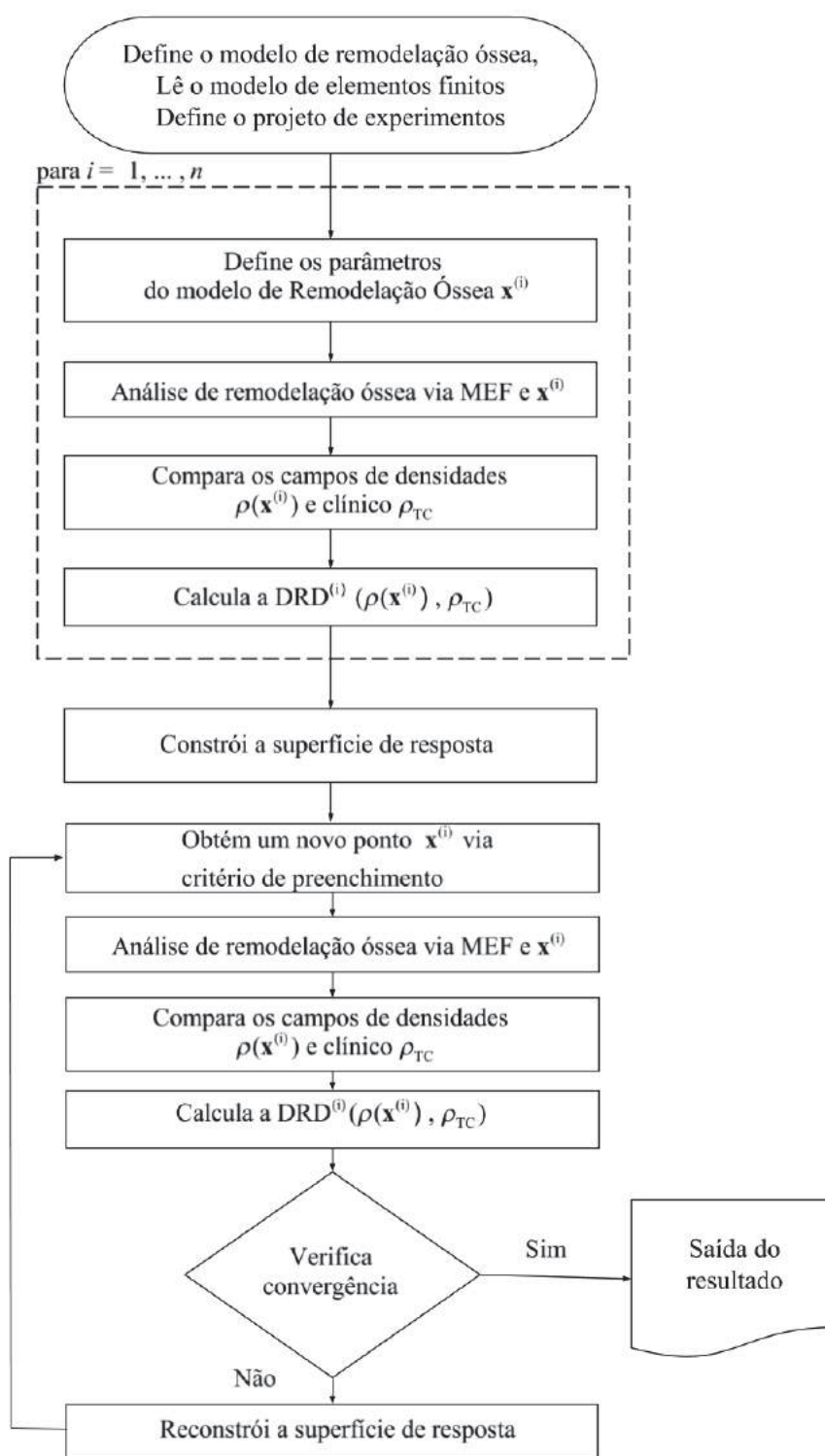
Sequência Hammersley, *Minimax* e *Maximin*, entre outros). Por fim, o metamodelo (Polinomial, Kriging, Funções de Base Radial, Redes Neurais Artificiais, Máquinas de Vetores de Suporte, entre outros) é selecionado. Na metodologia de caracterização, aqui proposta, pode-se utilizar qualquer um dos modelos de remodelação óssea, metamodelos, projeto de experimentos e critérios de preenchimento citados anteriormente. Os escolhidos para testar e validar a metodologia de caracterização são apresentados na Seção 5.2.

Com os parâmetros e métodos definidos, são gerados os pontos que irão compor o projeto de experimentos. Cada ponto possui um conjunto de parâmetros $\mathbf{x}^{(i)}$ que é utilizado como dado de entrada no modelo de remodelação óssea, e, como resposta, tem-se o campo de densidades numérico associado, $\rho(\mathbf{x}^{(i)})$. A diferença relativa de densidades (*DRD*) entre este campo e aquele obtido através da TC, ρ_{TC} , é quantificada na forma de

$$DRD^{(i)} = \frac{100}{\rho_{cb}} \left\{ \frac{1}{NEl} \sum_{j=1}^{NEl} [\rho^j(\mathbf{x}^{(i)}) - \rho_{TC}^j]^2 \right\}^{1/2}, \quad (5.1)$$

sendo *NEl* o número total de elementos da malha e ρ_{cb} a densidade máxima do osso cortical. O valor desta função irá compor a superfície de resposta. Após realizar esse procedimento para todos os pontos do projeto de experimentos, é possível construir uma superfície de resposta inicial (metamodelo). O próximo passo é verificar algum critério de parada é atingido. Em caso afirmativo, encerra-se a análise. Caso contrário, utiliza-se um critério de preenchimento para determinar um novo ponto \mathbf{x} , o qual, espera-se que possua um menor valor de *DRD*. Este ponto é, então, acrescentado ao projeto de experimentos, gerando uma nova superfície de resposta. Esse processo se repete até que pelo menos um critério de parada seja atingido.

FIGURA 26 – FLUXOGRAMA GERAL DA METODOLOGIA DESTA ESTUDO.



FONTE: A autora (2019).

Logo, para cada um dos indivíduos analisados obtêm-se o ponto com menor valor de *DRD* e que representa os parâmetros do modelo de remodelação óssea utilizado na simulação via MEF, ou seja, tem-se a caracterização do modelo de remodelação (através dos parâmetros obtidos na metodologia) conforme a distribuição de densidades obtidas na TC.

5.2 Métodos, parâmetros e variáveis adotados para validação da metodologia

Nesta seção são apresentados os métodos, parâmetros e variáveis utilizados na implementação e validação da metodologia. É apresentada uma descrição das principais informações obtidas dos indivíduos participantes, os níveis de atividade física são classificados entre sedentário, ligeiramente ativo e ativo. São apontados o modelo de remodelação óssea utilizado e os parâmetros que serão modificados. Também são apresentadas as considerações realizadas quanto à construção do modelo sólido do fêmur e a atribuição de densidades, além do modelo de MEF. Por fim, são apresentados o projeto de experimentos, o metamodelo e o critério de preenchimento utilizado.

5.2.1 Indivíduos participantes

Tendo em vista a necessidade de obtenção de dados clínicos de indivíduos para a validação da metodologia, a primeira etapa para tal foi a redação de um projeto a ser submetido a um Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), sendo seguida da realização de uma parceria com algum hospital da região que possibilitasse a obtenção dos dados que seriam, posteriormente, utilizados. A parceria realizada foi com a equipe de TC do Complexo Hospital de Clínicas e, portanto, o projeto foi enviado ao comitê do mesmo hospital. O projeto aprovado possui Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 76467917.0.0000.0096 (Anexo A).

Inicialmente, a coleta de indivíduos seria realizada a partir de 18 anos de idade. Como durante o período de coleta, a demanda de exames realizados em indivíduos com menos de 40 anos foi baixa, foram coletados somente indivíduos acima desta faixa etária. Uma outra limitação encontrada foi no tamanho da amostra. A aplicação da metodologia proposta para cada indivíduo possui um custo computacional alto. Desta forma, a amostra foi dividida em três faixas etárias: (a) entre 40 e 49 anos; (b) entre 50 e 59 anos e (c) acima de 60 anos. Foram coletados 6 indivíduos de cada faixa etária, sendo a quantidade dividida igualmente entre homens (H) e mulheres (M). Isso resulta em um total de 18 indivíduos. Esses participantes são oriundos do Sistema Único de Saúde (SUS) e o exame de TC foi solicitado pelos seus médicos devido a algum problema de saúde. O convite para participarem da pesquisa foi realizado no dia do exame. Aos que aceitaram, foi solicitado que assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e que respondessem a um questionário semiestruturado (Apêndice A) em entrevista individual, realizada no próprio hospital. É importante frisar que todas as informações foram obtidas pelos participantes e as mais importantes para este estudo são apresentadas na TABELA 3.

5.2.2 Níveis de atividade física

A execução de atividades físicas auxilia na manutenção da musculatura e da massa óssea. Desta forma, o nível de exercício físico é uma variável que apresenta relevância para

TABELA 3 – PRINCIPAIS INFORMAÇÕES COLETADAS DOS INDIVÍDUOS UTILIZADOS NO ESTUDO

Código do indivíduo	Sexo	Idade (anos)	Massa corporal (kg)	Altura (m)	Número médio de passos por dia
M41	F	44	96	1,65	4.000
M43	F	41	79	1,58	4.000
M44	F	46	82	1,60	4.000
M52	F	55	85	1,57	4.000
M53	F	54	82	1,59	4.000
M54	F	51	72	1,60	6.000
M61	F	67	60	1,60	4.000
M62	F	73	69	1,65	4.000
M64	F	81	80	1,68	4.000
H41	M	48	73	1,78	4.000
H42	M	49	79	1,80	4.000
H43	M	47	86	1,68	4.000
H51	M	53	120	1,68	4.000
H53	M	51	106	1,76	4.000
H54	M	52	78	1,74	6.000
H61	M	67	78	1,70	4.000
H62	M	66	75	1,78	4.000
H63	M	83	60	1,74	4.000

Nota – FONTE: A autora (2019).

quando o processo de remodelação óssea é simulado. Devido a sua importância e buscando tornar o modelo o mais individualizado possível a quantidade diária de exercícios físicos foi uma das informações coletadas através do questionário realizado com os participantes. Neste, o participante informou a quantidade de exercícios físicos que geralmente realiza semanalmente.

As informações obtidas são qualitativas. Portanto, é necessária uma adaptação nos dados para a utilização nos modelos de remodelação óssea. Ou seja, é definido o número médio de passos por dia de cada indivíduo com base nas informações obtidas. Basicamente, os indivíduos são classificados como: (a) sedentários, quando não realizam atividades físicas; (b) ligeiramente ativos, para aqueles que realizam caminhadas uma ou duas vezes na semana ou (c) ativos para os que realizam atividades pelo menos três vezes por semana. Os indivíduos participantes se enquadram nas duas primeiras classificações.

Segundo Tudor-Locke *et al.* (2013) os sedentários possuem um número médio de passos por dia inferior a 5.000. Desta forma, para os sedentários e para os ligeiramente ativos foram considerados 4.000 e 6.000 passos por dia, respectivamente.

5.2.3 Modelo de remodelação óssea e variáveis de projeto

Para simulação numérica do comportamento do tecido ósseo e obtenção do campo de densidades, foi utilizado o modelo de remodelação óssea de Stanford isotrópico, proposto por Jacobs (1994). O modelo é muito empregado na literatura devido suas simplicidade e robustez. Para sua adequada utilização na metodologia foram necessárias algumas modificações visando

garantir a unicidade de solução. Uma apresentação mais detalhada do modelo e das modificações sugeridas pode ser encontrada na seção 5.3.

O modelo de remodelação possui alguns parâmetros, determinados de forma empírica, mas que são muito importantes na simulação e afetam, de forma significativa, a distribuição final de densidades. Neste estudo foram selecionados três parâmetros empíricos, que formam o vetor de variáveis de projeto, e são os dados de entrada na metodologia proposta. Os parâmetros selecionados são: (a) o estímulo mecânico de referência, ψ_i^* ; (b) a largura da zona morta, ψ_w e (c) o expoente empírico m_e .

O estímulo mecânico de referência, ψ_i^* , é utilizado para a determinação da taxa de remodelação óssea a partir de um dado carregamento (equação 3.4). Em muitos estudos, este é definido igual a 50 MPa (JACOBS, 1994; JACOBS *et al.*, 1995; JACOBS *et al.*, 1997; DOBLARÉ *et al.*, 2002). Porém, aqui é definido um intervalo viável limitado por valores inferior e superior de 0 e 500 MPa, respectivamente.

A largura da zona morta, ψ_w , é o segundo parâmetro relevante e é responsável por delimitar a região de equilíbrio do modelo. Este parâmetro também é utilizado na determinação da taxa de remodelação óssea (equação 3.4). Este parâmetro é comumente definido como sendo um percentual do valor do estímulo de referência, no valor de 25% (JACOBS, 1994; JACOBS *et al.*, 1995; JACOBS *et al.*, 1997; DOBLARÉ *et al.*, 2002). Neste trabalho, a zona morta é definida como sendo um intervalo viável variando entre 0 e 500 MPa. Quando o parâmetro de zona morta é modificado juntamente com o de estímulo mecânico de referência, parte da superfície de resposta pode tornar-se inutilizável. Isso acontece quando são atribuídos valores pequeno e grande para o estímulo de referência e a largura da zona morta, respectivamente. Desta forma, o limite inferior da região de equilíbrio pode assumir valores negativos, que fisicamente são inviáveis. Para solucionar este problema, o estímulo mecânico referente ao limite inferior do intervalo da zona morta é utilizado como variável de projeto substituindo o estímulo mecânico de referência (ponto central da região da zona morta). Aqui também é assumido um intervalo viável de 0 a 500 MPa.

O expoente empírico m_e é o terceiro parâmetro selecionado. É utilizado na determinação do estímulo mecânico (equação 3.2). Segundo a literatura o expoente empírico m_e pode possuir valores entre 3 e 8, conforme apresentado por Whalen *et al.* (1988), Beaupré *et al.* (1990a) e Jacobs (1994). O tipo de atividade física está diretamente relacionado ao valor atribuído a esse parâmetro. Geralmente, é utilizado um valor igual a 4, que equivale a uma caminhada. Neste estudo, é assumido como um intervalo viável os valores entre os limites encontrados na literatura.

5.2.4 Construção do modelo sólido do fêmur humano a partir de uma TC

A construção do modelo sólido do fêmur a partir da TC foi realizada no *software* Invesalius. Para a construção é necessário determinar uma faixa de valores de *Hounsfield* (HU)

de interesse. Cada região do corpo humano (pele, órgãos internos, gordura, osso) é identificada a partir de um intervalo de HU. No caso do tecido ósseo esse intervalo apresenta grande variação na literatura (LEV; GONZALEZ, 2002; ADAMS *et al.*, 2012; BIBB *et al.*, 2015; KALRA, 2018). Nesse trabalho é considerado entre 200HU (para o tecido trabecular) e 2.000 para o tecido cortical). O fêmur possui uma camada de osso cortical em toda sua superfície desta forma, a construção do modelo poderia ser realizada utilizando o intervalo de HU correspondente a esse tecido. Entretanto, devido aos tamanhos do *pixel* e da espessura da camada do osso cortical em algumas regiões, por vezes, a identificação pode tornar-se inviável para o *software*. Isso acontece principalmente com pessoas de idade mais avançada. Dessa forma, o valor de HU é menor do que o esperado nessas regiões. Para resolver esse problema foi utilizada uma maior faixa de valores de HU para a construção do modelo. Esta faixa é denominada como *osso* pelo *software* Invesalious.

A utilização de um intervalo maior na construção da superfície gera uma outra dificuldade. O modelo sólido apresenta dimensões ligeiramente maiores que quando comparado ao fêmur real. Com isso, na atribuição de densidades, a superfície do fêmur se encontra avançando a fronteira em direção aos tecidos moles. Ou seja, a superfície do fêmur recebe um valor de densidade inferior à densidade real devido a mescla das propriedades geradas pelos diferentes materiais que compõem o *pixel* que representa a superfície do osso. Para que o modelo recuperado fique o mais próximo do real, um escalamento de 95% foi aplicada ao modelo sólido nas direções anteroposterior e medial-lateral, portanto, no plano horizontal x-y. O escalamento não foi aplicado na direção superior-inferior (eixo z) já que as imagens do exame de TC são geradas ortogonais a esse plano e, portanto, as medidas entre as fatias não sofrem interferências.

A calibração da atribuição de densidades ao modelo sólido é realizada baseada na metodologia proposta no trabalho de Peng *et al.* (2006) e suas variações (PÉREZ *et al.*, 2010; PÉREZ; SERAL-GARCÍA, 2013; PÉREZ *et al.*, 2014). A equação (3.9), referente ao estudo de Pérez e Seral-García (2013), foi utilizada para transformação dos valores de HU para densidade. Partindo do princípio de que: (a) o tecido ósseo cortical com porosidade nula possui um valor de densidade de $2,1 \text{ g/cm}^3$; (b) a água possui densidade de $1,0 \text{ g/cm}^3$; (c) a porosidade do tecido cortical varia entre 5 e 30% ; (d) a porosidade do tecido trabecular varia entre 30 e 90% e (e) a porosidade encontrada no tecido ósseo é preenchido com um líquido com valor de densidade próxima a da água. A densidade obtida a partir da TC deve variar entre os limites de 1,11 e 2,045 g/cm^3 . Para os valores encontrados abaixo e acima destes, são atribuídos os valores limites.

Nas simulações da remodelação óssea computacional, as densidades referentes aos líquidos presentes não são considerados. Geralmente é utilizado o valor de densidade aparente. Assim, a densidade aparente, ρ , referente a TC, para cada elemento é dada por

$$\rho = \frac{\rho_{el} - \rho_{agua}}{\rho_{cb} - \rho_{agua}} \rho_{cb}, \quad (5.2)$$

sendo ρ_{el} o valor de densidade obtido pelo *software* Bonemat para cada elemento da malha,

ρ_{agua} e ρ_{cb} os valores de densidade referentes a água e ao osso cortical com menor porosidade, respectivamente.

Pode-se observar, visualmente, que o contorno do sólido ainda possui algumas regiões com valores de densidade inferiores, ao comparar-se o campo com a atribuição de densidades e a TC. Desta forma, são identificados todos os nós da malha que se encontram no contorno do modelo do fêmur com o intuito de detectar todos os elementos que estejam conectados a cada um desses nós para a criação de um padrão elementar. Cada elemento do padrão formado recebe o valor máximo de densidade encontrado entre os elementos do padrão.

5.2.5 Modelos de elementos finitos

Todas as análises foram realizadas utilizando modelos geométricos dos fêmures esquerdos de cada um dos indivíduos selecionados. Os modelos abrangem as regiões proximal e diáfise femorais, com tamanho aproximado de 150 mm.

Para o entendimento do comportamento da metodologia foi utilizado a TC de um indivíduo do sexo feminino de 51 anos (Código M54 da TABELA 3). Inicialmente, a discretização do modelo foi realizada utilizando o elemento finito tetraédrico quadrático, nomeado no *software* Abaqus como C3D10 (*Continuum, three-dimensional with 10 nodes*). A malha do modelo do fêmur possui 112.229 elementos e 161.986 nós. Este elemento é utilizado devido a possibilidade de mitigação do fenômeno de *checkerboard* (JACOBS *et al.*, 1995; KOWALCZYK, 2010).

Para a validação da metodologia foram utilizados os 18 indivíduos coletados (TABELA 3). A discretização do modelo de elementos finitos foi realizada utilizando o elemento tetraédrico linear, denominado pelo Abaqus C3D4. Posteriormente é justificada a mudança do tipo de elemento (Seção 6.1). A quantidade de nós e elementos estão definidos na TABELA 4.

O carregamento utilizado nas simulações foi desenvolvido a partir dos carregamentos apresentados em Dicati (2015) e Gubaua (2016). A aplicação de todas as forças caracteriza um passo de uma caminhada e é dividida em três momentos. O primeiro, o toque do pé no chão e os outros dois são movimentos de flexão e extensão do membro inferior. Um carregamento adicional de tração foi inserido ao trocanter menor, o qual simula o esforço causado pelo músculo ilíaco (SIMÕES *et al.*, 2000). É aplicado juntamente com as forças referentes ao movimento de flexão (segundo conjunto de forças). O carregamento é composto por forças de compressão na cabeça femoral, devido ao contato com o acetábulo, e de tração nos trocanteres, conforme a reação muscular exercida nas regiões. A FIGURA 27 apresenta todas as forças referentes ao carregamento e a TABELA 5 mostra as intensidades e as direções das forças aplicadas sobre o fêmur para uma pessoa que possui massa corporal de 70 kg.

As intensidades das forças apresentadas na TABELA 5 são correspondentes a uma pessoa com massa corporal igual a 70kg. Como neste estudo teve-se acesso à massa corporal dos indivíduos através do questionário (Apêndice A), as intensidades das forças aplicadas ao fêmur

TABELA 4 – INFORMAÇÕES DA MALHA DE ELEMENTOS FINITOS DE CADA UM DOS INDIVÍDUOS UTILIZADOS NO ESTUDO

Código do indivíduo	Nós	Elementos
M41	20.721	107.358
M43	18.584	96.648
M44	17.725	92.184
M52	19.031	99.032
M53	18.217	94.452
M54	18.192	94.397
M61	18.889	98.018
M62	19.750	102.909
M64	20.646	107.805
H41	20.417	106.653
H42	19.369	100.866
H43	20.328	105.598
H51	20.623	107.705
H53	18.201	94.721
H54	18.201	94.721
H61	16.782	86.008
H62	20.033	104.450
H63	22.691	117.958

Nota – FONTE: A autora (2019)

TABELA 5 – FORÇAS, INTENSIDADES E DIREÇÕES UTILIZADAS NO CARREGAMENTO APLICADO SOBRE OS FÊMURES.

Força	Intensidade (N)	Direções (x,y,z)
Compressão-1	2317	Pressão (normal a superfície)
Compressão-2	1158	Pressão (normal a superfície)
Compressão-3	1548	Pressão (normal a superfície)
Tração-1	703	-0,1490; 0,06241; 0,9869
Tração-2	351	0,3827; 0,4073; 0,8292
Tração-3	468	0,3232; -0,3878; 0,8632
Tração-4	188	0,08549; 0,91261; -0,39979

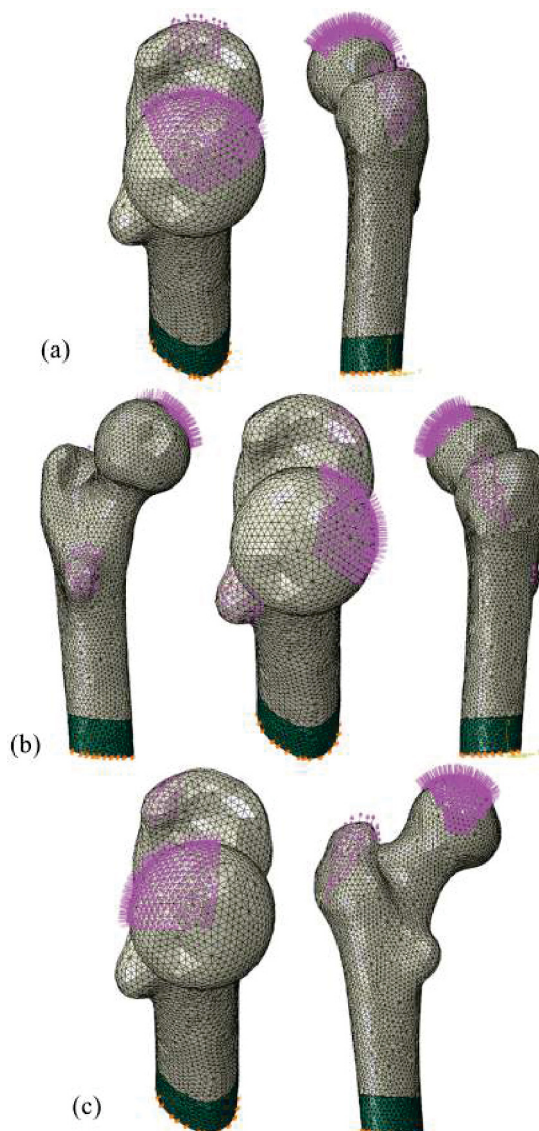
Nota – FONTE: A autora (2019)

O sistema de coordenadas é orientado com o eixo x na direção lateral-medial, eixo y na direção anterior-posterior e o eixo z na direção inferior-posterior.

são escalonadas para corresponder à massa corporal de cada um dos participantes, utilizando as forças para a pessoa com massa corporal de 70 kg como referência.

Em cada modelo sólido do fêmur, na região da diáfise, é adequadamente unido ao corte realizado na porção medial da diáfise femoral um sólido de comportamento elástico, linear e isotrópico. Neste sólido são aplicadas condições de contorno de Dirichlet homogêneas. Isto é realizado com o intuito de evitar concentrações de tensões no modelo do fêmur.

FIGURA 27 – REPRESENTAÇÃO DO CARREGAMENTO APLICADO SOBRE O FÊMUR COMPOSTO POR TRÊS MOMENTOS.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: (a) Momento do toque do pé no chão; (b) flexão do membro inferior e (c) extensão do membro inferior.

5.2.6 Projeto de experimentos, metamodelo e critério de preenchimento

Para a implementação da metodologia foram utilizados: (a) o projeto de experimentos Hipercubo Latino juntamente com o critério de Morris e Mitchell (1995); (b) o metamodelo de Kriging e (c) o critério de preenchimento de Melhoria Esperada. Importante ressaltar que os códigos computacionais foram obtidos em Forrester *et al.* (2008).

A obtenção de cada ponto do projeto de experimentos possui um considerável custo computacional. Desta forma, foi escolhido o projeto de experimentos Hipercubo Latino que apresenta um bom preenchimento do espaço viável com um número de pontos reduzido. O metamodelo de Kriging foi utilizado devido a sua robustez e capacidade de simulação com

diversas variáveis de projeto. Por fim, o critério de preenchimento de Melhoria Esperada foi escolhido por ser amplamente utilizado e por buscar regiões pouco exploradas e, desta forma, evitar que algum ponto de mínimo não seja detectado.

Conforme dito anteriormente, a obtenção de cada um dos pontos da superfície de resposta apresenta um custo computacional significativo (aproximadamente uma hora de análise) e a mesma se mostrou com um comportamento suave em todas as análises preliminares. Portanto, para todas as simulações realizadas foi utilizado o Hipercubo Latino com 25 pontos iniciais. Após a obtenção das respostas para estes pontos e a construção da superfície de resposta inicial, é verificado se os pontos da superfície atendem algum critério de parada. Dois critérios foram estabelecidos. O primeiro é que a diferença entre o ponto com menor valor de *DRD* (equação (5.1)) e o quinto menor deve ser inferior a 0,01%. O segundo é que o número de pontos totais não deve ser maior que 100. Se algum critério é satisfeito, a análise é encerrada. Caso contrário, um novo ponto é acrescentado através do critério de preenchimento de melhoria esperada. Com a resposta deste novo ponto é construída uma nova superfície de resposta. Esse processo é realizado até que pelo menos um dos critérios seja satisfeito.

5.3 Modelo de remodelação de Stanford isotrópico e análise da unicidade de solução

A simulação computacional do processo de remodelação óssea deve prever o comportamento do tecido ósseo em diversas situações. Geralmente, estas situações estão atreladas a modificações do carregamento aplicado, por exemplo, a inserção de uma prótese e situações de aumento ou decréscimo de atividades físicas. É de extrema importância que o modelo matemático utilizado seja confiável, que o resultado seja único e independente do campo de densidades inicial. Além disso, a solução deve apresentar uma relação suave com a excitação (estabilidade da solução). Os modelos encontrados na literatura geralmente não preenchem esses requisitos. A relação de estabilidade não existe devido às descontinuidades encontradas na obtenção das propriedades dos parâmetros do material, e ainda, o método perde confiabilidade. Além disso, o fenômeno de checkerboard e a zona morta não garantem unicidade de solução.

Para corrigir essas dificuldades, esta Seção apresenta um conjunto de modificações, propostas neste estudo, que são empregadas ao modelo isotrópico de Stanford objetivando garantir a unicidade e a estabilidade dos resultados. As modificações propostas são: (a) controle do fenômeno de checkerboard através da suavização de tensões; (b) alteração da curva da taxa de remodelação para modificação da região da zona morta; (c) modificação na obtenção dos valores do módulo de elasticidade, coeficiente de Poisson e estímulo mecânico.

O modelo isotrópico de Stanford (JACOBS, 1994) considera o tecido ósseo não homogêneo com comportamento linear, elástico e isotrópico. O autor utiliza a tensão efetiva a nível contínuo como a principal variável na determinação do estímulo mecânico (ψ). O estímulo é

utilizado para quantificar a modificação das propriedades do osso e é computado na forma

$$\psi = \left(\sum_{i=1}^N nc_i \bar{\sigma}_i^{m_e} \right)^{\frac{1}{m_e}}, \quad (5.3)$$

onde m_e é uma constante empírica, nc_i é o número de ciclos diário e $\bar{\sigma}_i$ é a tensão aparente, no meio contínuo, conforme o carregamento do tipo i . Esta variável é determinada na forma

$$\bar{\sigma}(\rho) = \sqrt{2 E(\rho) U(\rho)}, \quad (5.4)$$

onde $E(\rho)$ é o módulo de elasticidade dependente da densidade, ρ , e $U(\rho)$ é a DED, a qual é determinada a partir do produto interno duplo entre os tensores de tensão e deformação.

Em função das tensões e deformações serem grandezas locais, o estímulo mecânico é computado via MEF em cada ponto de integração de cada elemento da malha. Entretanto, a variável que rege a resposta do tecido ósseo em relação ao carregamento deve ser computada a nível de tecido. Assim, para quantificar o estímulo mecânico a nível tecidual (ψ_t), utiliza-se a expressão

$$\psi_t = \left(\frac{\rho_t}{\rho} \right)^\gamma \psi \quad (5.5)$$

onde ρ_t é a densidade do osso sem porosidade, determinada a partir da relação $\rho_{cb}/0,95$, sendo ρ_{cb} a densidade máxima do osso cortical, e γ é o expoente que relaciona os estímulos ψ e ψ_t e possui valor igual a 2. A intensidade do estímulo ψ_t , considerando um valor de estímulo de referência ψ_t^* , determina qual a resposta do tecido ósseo em relação ao carregamento aplicado, na forma de uma taxa de remodelação, denotada \dot{r} , determinada como

$$\dot{r} = \begin{cases} c_r [(\psi_t - (\psi_t^* - \psi_w))] & \text{se } \psi_t < (\psi_t^* - \psi_w), \\ 0 & \text{se } (\psi_t^* - \psi_w) < \psi_t < (\psi_t^* + \psi_w), \\ c_f [(\psi_t - (\psi_t^* + \psi_w))] & \text{se } \psi_t > (\psi_t^* + \psi_w). \end{cases} \quad (5.6)$$

onde c_f e c_r são as velocidades com que ocorrem os processos de formação e reabsorção óssea, respectivamente, e ψ_w é a largura da zona morta.

O módulo de elasticidade e o coeficiente de Poisson são determinados como

$$E(\rho) = b\rho^\beta = \begin{cases} b_{inf}\rho^{\beta_{inf}} = 2014\rho^{2,5} & \text{se } \rho \leq 1,2 \text{ g/cm}^3, \\ b_{sup}\rho^{\beta_{sup}} = 1763\rho^{3,2} & \text{se } \rho > 1,2 \text{ g/cm}^3. \end{cases} \quad (5.7)$$

e

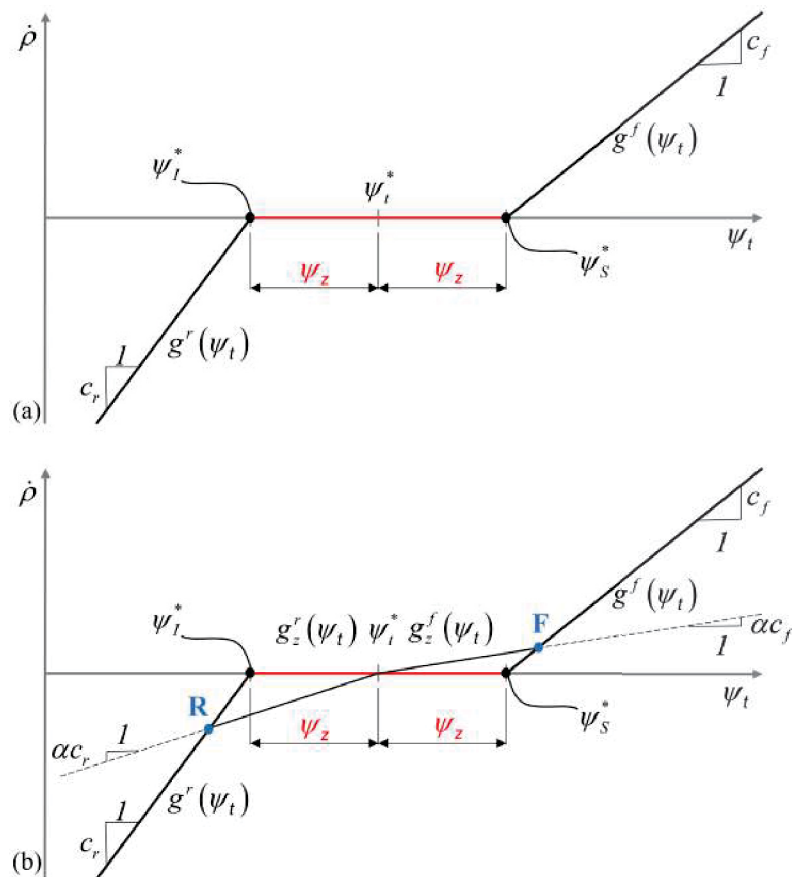
$$\nu(\rho) = \begin{cases} \nu_{inf} = 0,2 & \text{se } \rho \leq 1,2 \text{ g/cm}^3, \\ \nu_{sup} = 0,32 & \text{se } \rho > 1,2 \text{ g/cm}^3. \end{cases} \quad (5.8)$$

respectivamente. Na equação (5.7) b , b_{inf} e b_{sup} são as contantes e β , β_{inf} e β_{sup} são os expoentes que definem a função Power Law para o módulo de elasticidade.

5.3.1 Modificação nas curvas da taxa de remodelação óssea

A FIGURA 28a apresenta a curva referente à taxa de remodelação óssea comumente utilizada, onde a zona morta possui um valor de equilíbrio central (ψ_t^*) e largura de $2\psi_w$. Pode-se observar a ocorrência de formação (função $g^f(\psi)$) e reabsorção (função $g^r(\psi)$) de tecido ósseo para quando o estímulo mecânico (ψ_t) está acima de ψ_s^* (limite superior) e abaixo de ψ_l^* (limite inferior), respectivamente. Conforme o exemplo descrito no trabalho desenvolvido por Martínez-Reina *et al.* (2016), para um dado problema, se, no estado de equilíbrio, a densidade referente a ψ_t^* é $1,0g/cm^3$, e o mesmo é iniciado com um valor de densidade inferior a $1,0g/cm^3$, o valor do estímulo, ψ_t , estará acima de ψ_s^* e a solução irá convergir para um ponto onde a densidade é constante e menor do que aquela de equilíbrio. Caso a densidade inicial seja maior que $1,0g/cm^3$, o valor de ψ_t estará abaixo de ψ_l^* e a solução irá convergir para um ponto onde a densidade é constante e maior que aquela referente ao equilíbrio. Isso mostra a ocorrência de não unicidade de soluções nos problemas onde a zona morta é utilizada.

FIGURA 28 – COMPORTAMENTO DA TAXA DE REMODELAÇÃO ÓSSEA.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: (a) Curva original e (b) curva modificada.

Uma das modificações implementadas neste estudo é a utilização de uma inclinação da curva da taxa de remodelação óssea na região da zona morta (FIGURA 28b). Essa inclinação representa os processos de formação ($g^f(\psi_t)$) e reabsorção óssea ($g^r(\psi_t)$), porém com velocidades de remodelação diferentes dentro do intervalo da zona morta. As intensidades são modificadas

pela constante α ($0 \leq \alpha < 1$), a qual altera a inclinação da curva entre os pontos F e R. O estímulo mecânico no ponto F (ψ_F) é determinado quando se igualam as funções

$$g^f(\psi_t) = c_f(\psi_t - \psi_S^*), \quad (5.9)$$

onde $\psi_S^* = \psi_t^* + \psi_w$, e

$$g_w^f(\psi_t) = \alpha c_f(\psi_t - \psi_t^*). \quad (5.10)$$

Nesse caso, a igualdade entre as funções ocorre para o valor de estímulo $\psi_t = \psi_F$ que é dado por

$$\psi_F = \psi_t^* + \frac{1}{1 - \alpha} \psi_w. \quad (5.11)$$

O estímulo mecânico no ponto R (ψ_R) é determinado de forma similar, ao isolar-se ψ_t nas funções de reabsorção

$$g^r(\psi_t) = -c_r(\psi_I^* - \psi_t), \quad (5.12)$$

onde $\psi_I^* = \psi_t^* - \psi_w$, e

$$g_w^r(\psi_t) = -\alpha c_r(\psi_t^* - \psi_t), \quad (5.13)$$

resultando em

$$\psi_R = \psi_t^* - \frac{1}{1 - \alpha} \psi_w. \quad (5.14)$$

Nota-se nas Equações (5.11) e (5.14) que, para quando α é nulo, tem-se a equação original com a zona morta limitada inferior e superiormente. Quando α é máximo (0,999), a curva de remodelação óssea é praticamente uma única curva linear, onde a velocidade de remodelação óssea é praticamente a mesma em toda ela e sem a existência de uma zona morta. Por outro lado, para valores intermediários de α , tem-se uma região onde a taxa de remodelação é inferior aquela de outras regiões.

Com a utilização da curva modificada, os critérios de remodelação apresentados na equação (5.6) são redefinidos como

$$\dot{r} = \begin{cases} c_r[(\psi_t - (\psi_t^* - \psi_w))], & \text{se } \psi_t < \psi_R, \\ \alpha c_r[(\psi_t - \psi_t^*)], & \text{se } \psi_R \leq \psi_t < \psi_t^*, \\ 0, & \text{se } \psi_t = \psi_t^*, \\ \alpha c_f[(\psi_t - \psi_t^*)], & \text{se } \psi_t^* < \psi_t \leq \psi_F, \\ c_f[(\psi_t - (\psi_t^* + \psi_w))], & \text{se } \psi_F < \psi_t. \end{cases} \quad (5.15)$$

5.3.2 Modificação na obtenção dos valores do módulo de elasticidade, coeficiente de Poisson e estímulo mecânico

A existência da zona morta interfere fortemente na obtenção de uma solução única devido aos limites impostos. Porém, outros aspectos importantes também interferem diretamente na obtenção da solução do problema numérico. A segunda modificação inserida é quanto à inconsistência existente nas Equações (5.5) e (5.7) devido à utilização de diferentes expoentes β e

γ . Em seu estudo, Harrigan e Hamilton (1994) mostram que quando $\beta > \gamma$, as simulações podem apresentar um comportamento instável, onde o ponto de equilíbrio do problema é, geralmente, um ponto de sela. Como descrito, os expoentes das Equações (5.5) e (5.7) possuem valores de 2 e 2,5 ou 3,2, dependendo do valor de densidade atual, para γ e β , respectivamente. Nesse sentido, a segunda modificação aqui proposta é a adoção de valores únicos para os expoentes das equações citadas, sendo que os valores de γ são atribuídos iguais aos de β .

A inconsistência relatada conduz à terceira modificação proposta no corrente estudo, a qual se dá na determinação de alguns parâmetros do modelo que apresentam descontinuidades. O expoente β varia conforme o valor da densidade corrente (equação (5.7)). No valor de densidade óssea de transição, denotada ρ_{trans} ($1,2g/cm^3$), há uma descontinuidade nos valores dessa propriedade. O mesmo acontece para a constante b (equação (5.7)), a qual também é utilizada na definição do módulo de elasticidade. Comportamento semelhante possui a função coeficiente de Poisson ν (equação (5.8)), como visualizado na FIGURA 29.

As descontinuidades apresentadas são substituídas por três relações cúbicas entre cada um dos pares de parâmetros: $(\beta_{inf}, \beta_{sup})$, (b_{inf}, b_{sup}) e (ν_{inf}, ν_{sup}) . Para uma variável genérica e dependente da densidade, $u(\rho)$, com descontinuidades em $\rho = \rho_{trans}$, tal que

$$u_{inf} = \lim_{\rho \rightarrow \rho_{trans}^-} (u(\rho)) \quad (5.16)$$

e

$$u_{sup} = \lim_{\rho \rightarrow \rho_{trans}^+} (u(\rho)). \quad (5.17)$$

É definida uma função de transição cujo objetivo é garantir continuidade dessa variável na região

$$\rho_{inf} = \rho_{trans} - \Delta \leq \rho \leq \rho_{trans} + \Delta = \rho_{sup}. \quad (5.18)$$

sendo Δ um valor pequeno, considerado nas análises igual a 0,1. Nesse caso, a nova função modificada, $\bar{u}(\rho)$, é dada por

$$\bar{u}(\rho) = \begin{cases} u_{inf} & \text{se } \rho < \rho_{inf}, \\ u_{trans} & \text{se } \rho_{inf} \leq \rho \leq \rho_{sup}, \\ u_{sup} & \text{se } \rho > \rho_{sup}. \end{cases} \quad (5.19)$$

A função de transição é definida na forma

$$u_{trans}(\rho) = u_{inf}N_1(\rho) + u_{sup}N_2(\rho), \quad (5.20)$$

sendo

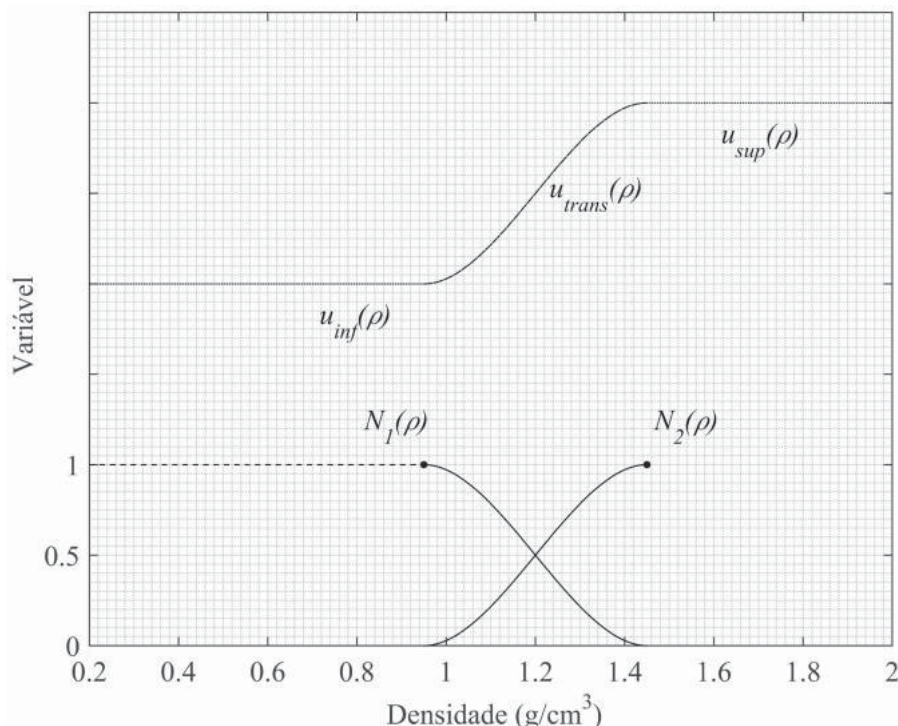
$$N_1(\rho) = 1 - 3 \left(\frac{\rho - \rho_{inf}}{2\Delta} \right)^2 + 2 \left(\frac{\rho - \rho_{inf}}{2\Delta} \right)^3 \quad (5.21)$$

e

$$N_2(\rho) = 3 \left(\frac{\rho - \rho_{inf}}{2\Delta} \right)^2 - 2 \left(\frac{\rho - \rho_{inf}}{2\Delta} \right)^3. \quad (5.22)$$

Estas funções são apresentadas na FIGURA 29.

FIGURA 29 – COMPORTAMENTO DE UMA VARIÁVEL $u(\rho)$ QUANDO TORNADA CONTÍNUA ATRAVÉS DAS EQUAÇÕES CÚBICAS PROPOSTAS.



FONTE: A autora (2019).

Esse equacionamento (Equações (5.16) a (5.22)) é utilizado para a determinação do coeficiente de Poisson (equação (5.8)) e dos parâmetros b e β para a obtenção do módulo de elasticidade (equação (5.7)).

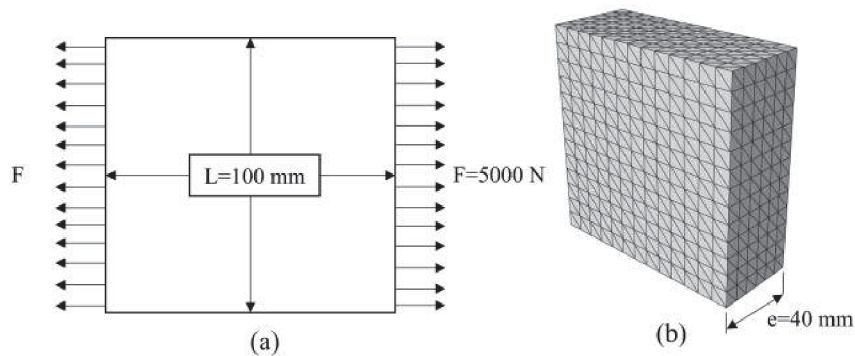
5.3.3 Modelos sólidos de elementos finitos

As análises das influências dos parâmetros apontados na seção anterior e as respectivas modificações propostas são verificadas através da utilização de dois modelos tridimensionais de elementos finitos: o primeiro, mais simples, é referente a um bloco sobre tração pura e o segundo é um modelo geométrico de um fêmur humano. Utiliza-se o *software* Abaqus, customizando-o com subrotinas, em linguagem Fortran, denominadas UMAT (*User Material*). Inicialmente, é analisado o problema da não unicidade de respostas em simulações de remodelação óssea quando é empregado o conceito de zona morta com inclinação nula. Posteriormente, as modificações descritas anteriormente (Equações (5.19) e (5.20)) são implementadas e aplicadas em ambos os modelos.

O modelo sólido de um bloco sob esforço de tração é apresentado na FIGURA 30. A FIGURA 30a apresenta a vista simplificada do bloco de lados iguais de dimensões L e espessura e , que está sujeita a forças de tração F uniformemente distribuída nas extremidades. São aplicadas condições de contorno de simetria ou seja, é utilizado 1/8 da estrutura. A FIGURA 30b apresenta o modelo sólido discretizado com 1 6696 elementos finitos tetraédricos lineares, denominados

C3D4 no *software* Abaqus, e 1.465 nós.

FIGURA 30 – MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO SOB TRAÇÃO.

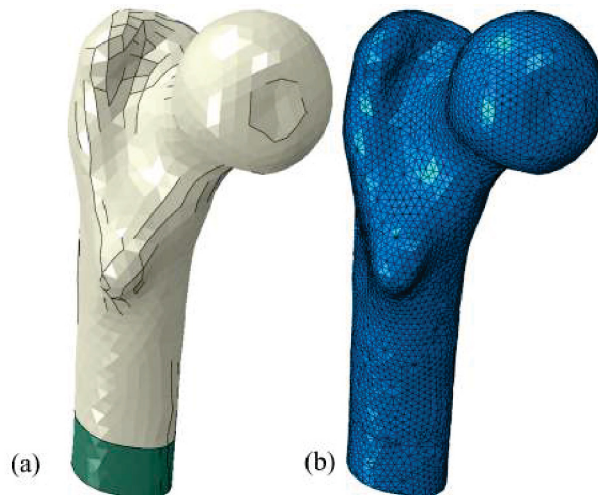


FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Representação simplificada (a) do modelo e (b) da malha de elementos finitos.

O modelo sólido do fêmur humano e sua respectiva malha são apresentados nas FIGURAS 31a e 31b, respectivamente. O modelo foi construído com a TC do indivíduo M54 e os dados referentes a discretização podem ser encontrados na TABELA 4. O carregamento aplicado (FIGURA 27) é o mesmo apresentado na seção (5.2.5). Aqui, também, são aplicadas as condições de contorno de Dirichlet homogêneas na face inferior de um pequeno sólido elástico e linear inserido na porção média da diáfise femoral.

FIGURA 31 – MODELO TRIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: (a) Modelo sólido e (b) malha de elementos finitos.

As análises de ambos os modelos são iniciadas com distribuições de densidades homogêneas nos valores de 0,5, 1,0 e $1,995 \text{ g/cm}^3$, além de uma quarta distribuição, denominada aleatória, cujos valores de densidades elementares são gerados aleatoriamente com valores entre 0,5 e $1,995 \text{ g/cm}^3$. O valor de $1,995 \text{ g/cm}^3$ é utilizado como sendo a densidade máxima ($\rho_{cb/}$) para o osso cortical saudável. O valor mínimo para a densidade (ρ_{min}) é fixado em $0,21 \text{ g/cm}^3$, o qual representa a maior porcentagem de porosidade encontrada no tecido trabecular que, segundo Hall (2007), varia entre 30 e 90%. É considerado que o processo ocorre durante Δt dias sendo

que, em cada dia, são aplicados nc ciclos de carga. Para o modelo do bloco é utilizado um valor de Δt igual a 1 e para o fêmur igual a 7. Esta diferença é devido ao tempo computacional das análises. Na TABELA 6 são apresentadas as constantes inerentes ao modelo de remodelação óssea.

TABELA 6 – PRINCIPAIS PARÂMETROS DO MODELO DE STANFORD ISOTRÓPICO.

Parâmetro	Descrição	Valor	Unidade
ψ_t^*	Estímulo mecânico de referência	50,0	<i>MPa</i>
ψ_w	Metade do intervalo da zona morta	$0,25\psi_t^*$	<i>MPa</i>
c_f	Velocidade de remodelação na formação óssea	0,02	$(\mu m/dia) / (MPa/dia)$
c_r	Velocidade de remodelação na reabsorção óssea	0,02	$(\mu m/dia) / (MPa/dia)$
ρ_{bc}	Densidade do osso cortical	1,995	g/cm^3
α	Constante que determina a velocidade de remodelação na zona morta	[0 – 0,999]	-
nc	Número de ciclos de carregamento por dia	3.000	-

Nota – FONTE: Jacobs (1994).

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este Capítulo é dividido em três seções. Na primeira são apresentados os resultados e discussões referentes às modificações sugeridas para o modelo de remodelação de Stanford isotrópico. Na segunda é mostrado o comportamento da metodologia de caracterização dos parâmetros de remodelação óssea com a utilização do modelo de Stanford original e, posteriormente, com as modificações propostas. Por fim, na terceira seção são apresentados e discutidos os resultados obtidos, com a metodologia de caracterização, para os 18 indivíduos coletados.

6.1 Unicidade do modelo de remodelação óssea de Stanford

Nesta Seção são apresentados os resultados para as análises de remodelação óssea utilizando o modelo isotrópico de Stanford em sua abordagem original. Posteriormente são apresentados os resultados para a adição de cada uma das modificações propostas na Seção 5.3, com o intuito de obter a unicidade do modelo. Inicialmente as análises são realizadas em um modelo sólido de um bloco e posteriormente em um fêmur humano.

6.1.1 Análise da unicidade do modelo de remodelação óssea aplicado a um bloco

Com a utilização de um modelo tridimensional mais simples, como o do bloco (FIGURA 30), é possível obter, de forma analítica, o valor do estímulo mecânico de referência, da força e da densidade. O estímulo de referência obtido é de 40,7971 MPa para o modelo de Jacobs (1994) em sua abordagem original. O estímulo é obtido no valor de 59,1206 MPa para o modelo de Stanford com as modificações propostas na seção 5.3. Essa diferença é referente à modificação proposta no expoente da equação (5.5). Nesses dois problemas, a força utilizada produz uma tensão de 1,25 MPa e ao fim da simulação, todas as distribuições de densidades devem ser iguais a 1,0 g/cm³, independentes do valor inicial de densidade.

São utilizados dois critérios de parada nas análises realizadas: número máximo de iterações ou um valor limite para a norma da diferença do vetor de massas elementares, entre uma iteração e outra. Para as análises iniciando com o valor de densidade homogênea para o modelo do bloco, utiliza-se o número máximo de iterações igual a 2000. Para as análises envolvendo a densidade inicial aleatória, utiliza-se o critério de parada no valor de $1,0e^{-6}\alpha$, referentes à variação da massa (em gramas) para cada dia da simulação, sendo α a inclinação da curva no intervalo da zona morta e com seu valor maior que zero. Os critérios podem variar dependendo da análise, sendo indicados nas legendas.

Nas análises realizadas com o modelo original de remodelação óssea (FIGURA 32), pode-se notar que para a simulação iniciada com densidade uniforme de 1,995 g/cm³, inicialmente tem-se um baixo estímulo mecânico (ψ_i), o que provoca a redução de densidade do modelo até que o estímulo calculado seja igual a ψ_i^* . Quando este ponto é alcançado, não há

mais modificações na distribuição de densidades, como pode ser visto na curva de convergência da simulação (FIGURA 32a). Isso acontece, também, para quando a simulação é iniciada com um campo uniforme de $0,5 \text{ g/cm}^3$, porém ocorre uma tendência de um ganho de densidade no modelo até que ψ_i seja igual a ψ_S^* (FIGURA 32b). Para ambas as simulações, a variação da massa por incremento torna-se nula, mostrando que não há variação. Entretanto, como pode ser visto (FIGURAS 32a e 32b), os campos de densidades resultantes são significativamente diferentes.

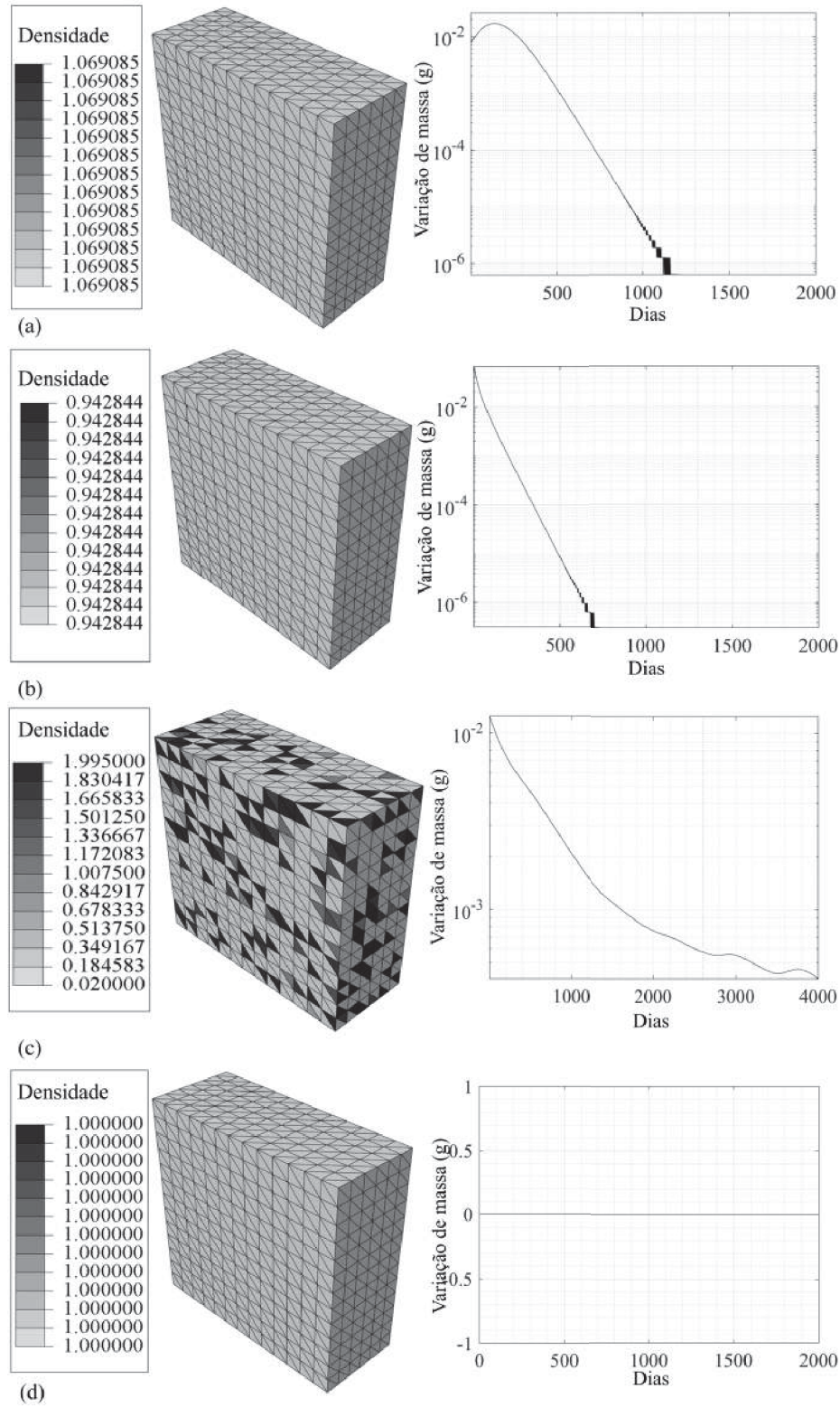
As diferenças entre os campos de densidades se tornam mais evidentes quando se inicia a análise com um campo aleatório (FIGURA 32c). Nesta, a distribuição final apresenta um padrão oscilatório similar ao padrão do tipo *checkerboard*, o qual conduz a um resultado de baixa qualidade. Conforme Díaz e Sigmund (1995) e Jog e Haber (1996), o padrão é resultado da busca por um campo-solução que apresente a configuração mais rígida possível. Nesse sentido, elementos adjacentes são saturados ou completamente reabsorvidos. Este padrão surge principalmente devido à relação exponencial na determinação do módulo de elasticidade e é amplificado devido a utilização de um elemento finito tetraédrico linear (JACOBS *et al.*, 1995; SILVA, 2015).

Na literatura, diversas técnicas são encontradas para a mitigação do problema de *checkerboard* (JACOBS *et al.*, 1995; CHEN *et al.*, 2007; KOWALCZYK, 2010; FERNÁNDEZ *et al.*, 2010). Uma alternativa é a utilização da suavização nodal do campo de tensões (SILVA *et al.*, 2015), o qual é o vetor principal para determinação do estímulo mecânico utilizado na remodelação. Assim, a FIGURA 33 apresenta a distribuição final de densidades para uma análise iniciada de um campo aleatório (FIGURA 33a), propício à formação do padrão (FIGURA 32c). Nesta análise é aplicada a técnica de suavização do campo de tensões, a cada incremento da análise, e utiliza-se a abordagem original do modelo de remodelação óssea.

Apesar do campo de densidades apresentar oscilação entre elementos adjacentes (FIGURA 33b), isso não caracteriza o fenômeno de *checkerboard*. Conforme Jacobs *et al.* (1995), o padrão oscilatório do tabuleiro de xadrez assume valores de densidade máximo e mínimo para regiões que, quando suavizadas, apresentam densidade intermediária. Para a simulação apresentada (FIGURA 33), o intervalo entre as densidades máxima e mínima (FIGURA 33b) é menor que aquele considerado inicialmente (FIGURA 33a). Assim, é correto afirmar que a suavização de tensões por média nodal realiza um controle efetivo na oscilação da distribuição de densidades. Porém, o campo ainda não é homogêneo, ou seja, não há convergência para a densidade uniforme de $1,0 \text{ g/cm}^3$.

Alguns estudos relatam que a não unicidade da solução em problemas de remodelação óssea pode estar relacionada com a utilização da zona morta (KLARBRING; TORSTENFELT, 2012; MARTÍNEZ-REINA *et al.*, 2016). Nesse sentido, quando utiliza-se a variável α (associada à velocidade de remodelação óssea na zona morta) diferente de zero, os limites da zona morta ψ_S^* e ψ_I^* , que antes delimitavam a zona morta, região onde não há formação e reabsorção de densidades, perdem esta função. Logo, ambos os processos são efetivos, também, nesse intervalo

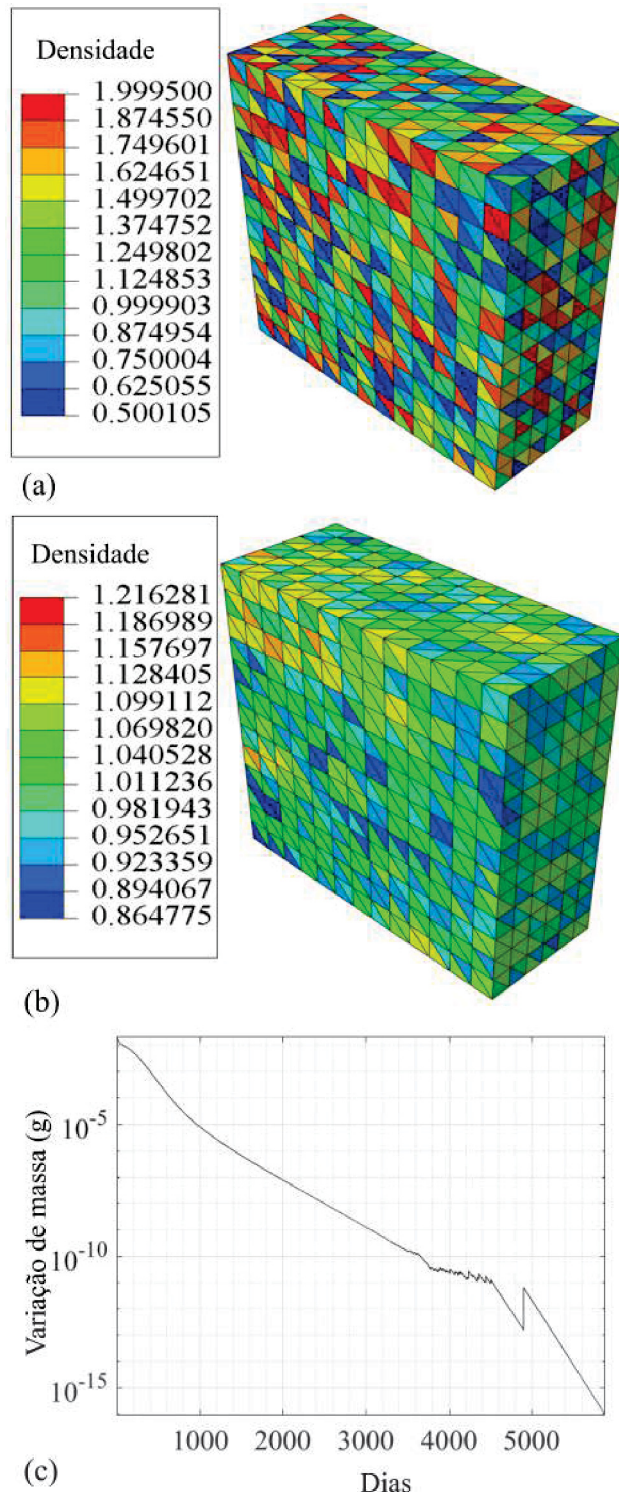
FIGURA 32 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO UTILIZANDO A ABORDAGEM ORIGINAL.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo homogêneo de densidade inicial de (a) $1,995 \text{ g/cm}^3$; (b) $0,5 \text{ g/cm}^3$; (c) campo aleatório e critério de parada de 4.000 iterações e (d) $1,0 \text{ g/cm}^3$.

FIGURA 33 – MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO INICIANDO A ANÁLISE COM UM CAMPO DE DENSIDADE ALEATÓRIO E UTILIZANDO A ABORDAGEM ORIGINAL COM SUAVIZAÇÃO DE TENSÕES POR MÉDIA NODAL.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: (a) Campo de densidade inicial aleatório g/cm^3 ; (b) campo de densidade final g/cm^3 e (c) curva de convergência utilizando o critério de parada de $1,0e^{-16}$.

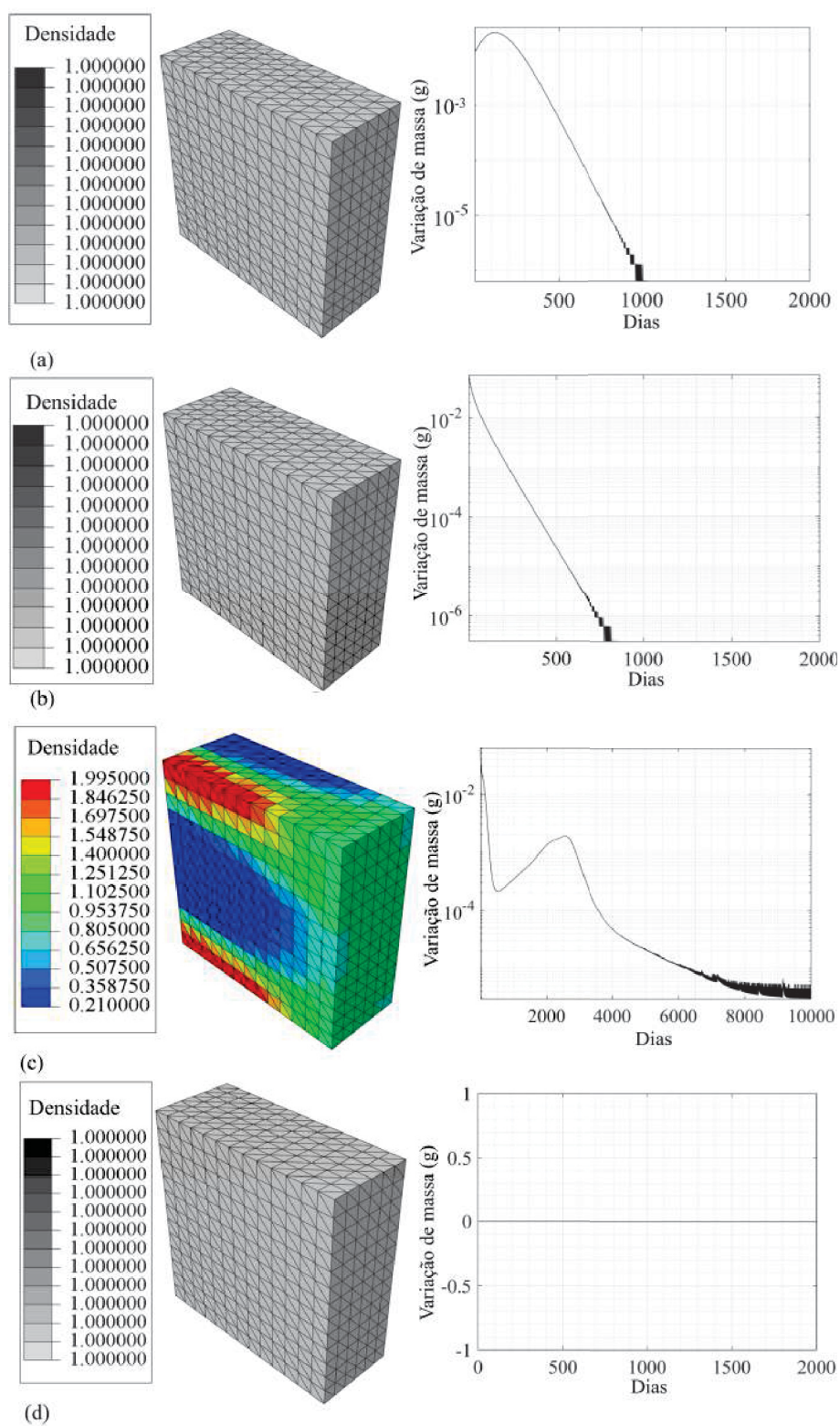
e a taxa de remodelação é nula somente para quando o estímulo calculado for igual a ψ_t^* , ou seja,

a zona morta é caracterizada por um único ponto: $\psi_t = \psi_t^*$. Com o intuito de obter a unicidade de solução, adota-se uma modificação da curva de remodelação óssea (FIGURA 28b) com a variável α igual a 0,999, tornando-a quase linear. Além disso, também é aplicada a técnica de suavização de tensões por média nodal em todos os incrementos da análise. Assim, a FIGURA 34 mostra que, para as simulações iniciadas com um campo homogêneo de densidades e $\alpha = 0,999$, a solução obtida é única e igual ao valor esperado de $1,0 \text{ g/cm}^3$. Porém, isto não é visto para a análise iniciada com densidade aleatória (FIGURA 34c), o que mostra que mesmo aplicando a técnica de suavização de tensões, tem-se a propriedade de não unicidade da solução e uma análise instável, a qual conduz à uma distribuição de densidades com valores máximo e mínimo em alguns pontos do modelo do bloco, ou seja, ainda há inconsistências no modelo de remodelação.

A utilização de diferentes expoentes nas Equações (5.5) e (5.7) levam a inconsistências no modelo de remodelação. Conforme Harrigan e Hamilton (1994), a utilização de uma relação de expoentes onde $\beta > \gamma$, conduz a simulações que apresentam instabilidades, resultando em diferentes soluções. Outra inconsistência é quanto à descontinuidade para a determinação de importantes variáveis do modelo de remodelação (β , b e ν), a qual também contribui para a não unicidade do resultado. Para solucionar estes problemas, é considerada a igualdade entre os expoentes nas duas equações. Além disso, a obtenção de cada uma das variáveis com descontinuidade é realizada através das Equações (5.20), (5.21) e (5.22). Pode-se observar, na FIGURA 35, que independente do campo inicial, seja uniforme ou aleatório, o modelo de remodelação óssea de Jacobs (1994), com as modificações aqui propostas, permite obter um campo uniforme final que condiz com o valor de densidade, determinado para o estímulo de referência, igual a $1,0 \text{ g/cm}^3$. As simulações apresentam uma variação de massa por incremento quase nula no final da análise, mesmo para o campo de densidades inicial aleatório (FIGURA 35c), diferentemente do que acontece nas FIGURAS 32c, 33 e 34c. Pode-se notar ainda, que a distribuição com densidade inicial aleatória (FIGURA 35c) não atingiu o valor de referência mesmo para um critério de parada de $1,0e^{-8}$. Porém, para um critério de parada menor, a análise atingiria a distribuição de referência, visto que a curva de convergência ainda apresenta uma pequena inclinação.

Um ponto importante na simulação da remodelação óssea é o valor da variável α utilizada para a determinação da inclinação da curva de remodelação óssea no intervalo referente à zona morta. Como os resultados apresentados para as análises da FIGURA 35 se mostram satisfatórios, as mesmas análises são realizadas considerando α igual a 0,40. Na FIGURA 36 pode-se notar que o valor desta variável interfere, somente, na quantidade de incrementos necessária para a obtenção da configuração de densidades de equilíbrio. Para as simulações iniciando com a densidade aleatória, o número de incrementos necessários para a convergência foi de 2.742 e 6.578 para α igual a 1 e 0,4, respectivamente. No caso do bloco sob tração, a unicidade é alcançada independentemente do valor desta variável.

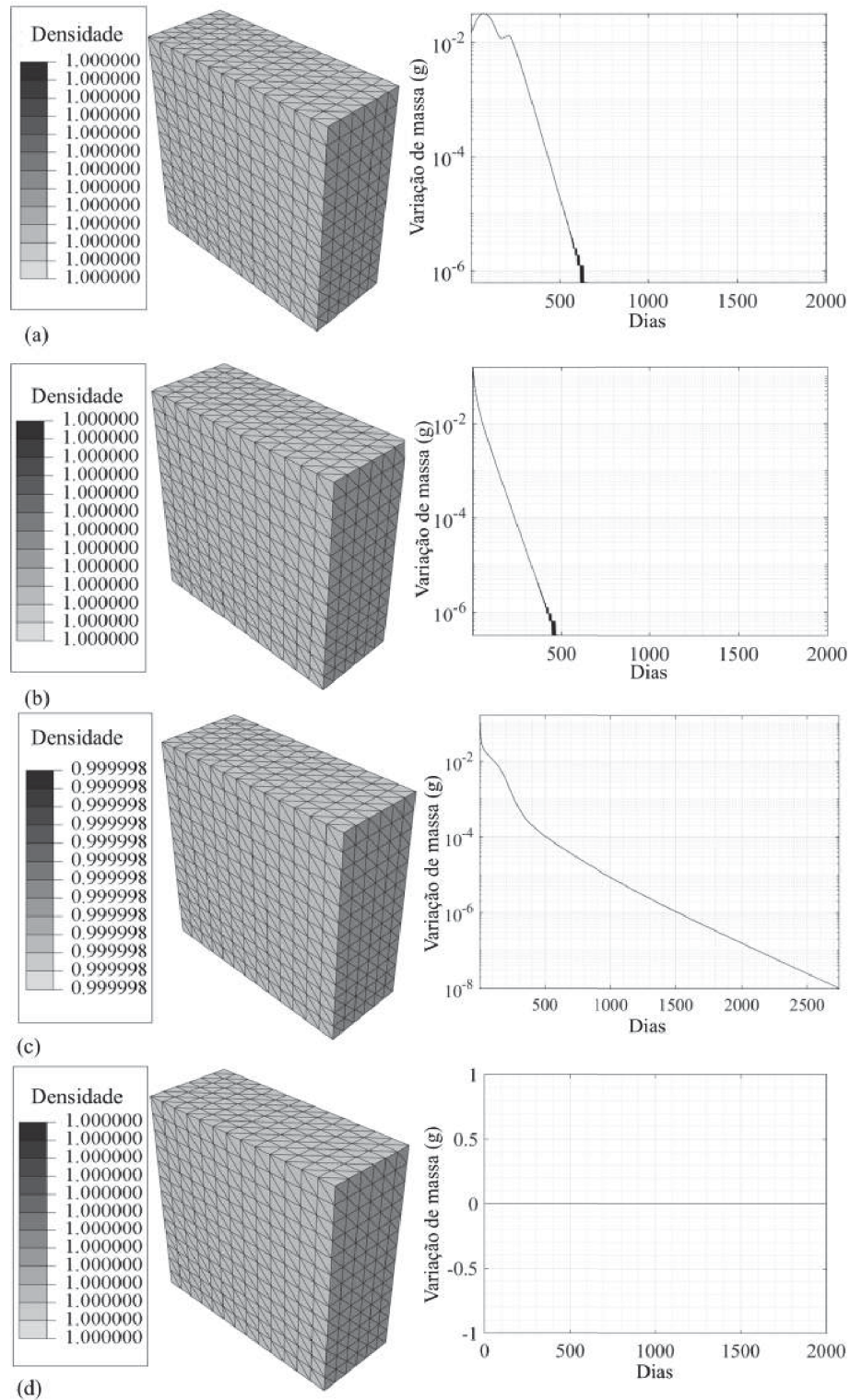
FIGURA 34 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO UTILIZANDO A ABORDAGEM SEM ZONA MORTA.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: campo de densidade inicial de (a) 1,995 g/cm³; (b) 0,5 g/cm³; (c) campo aleatório como critério de parada de 10.000 iterações e (d) 1,0 g/cm³.

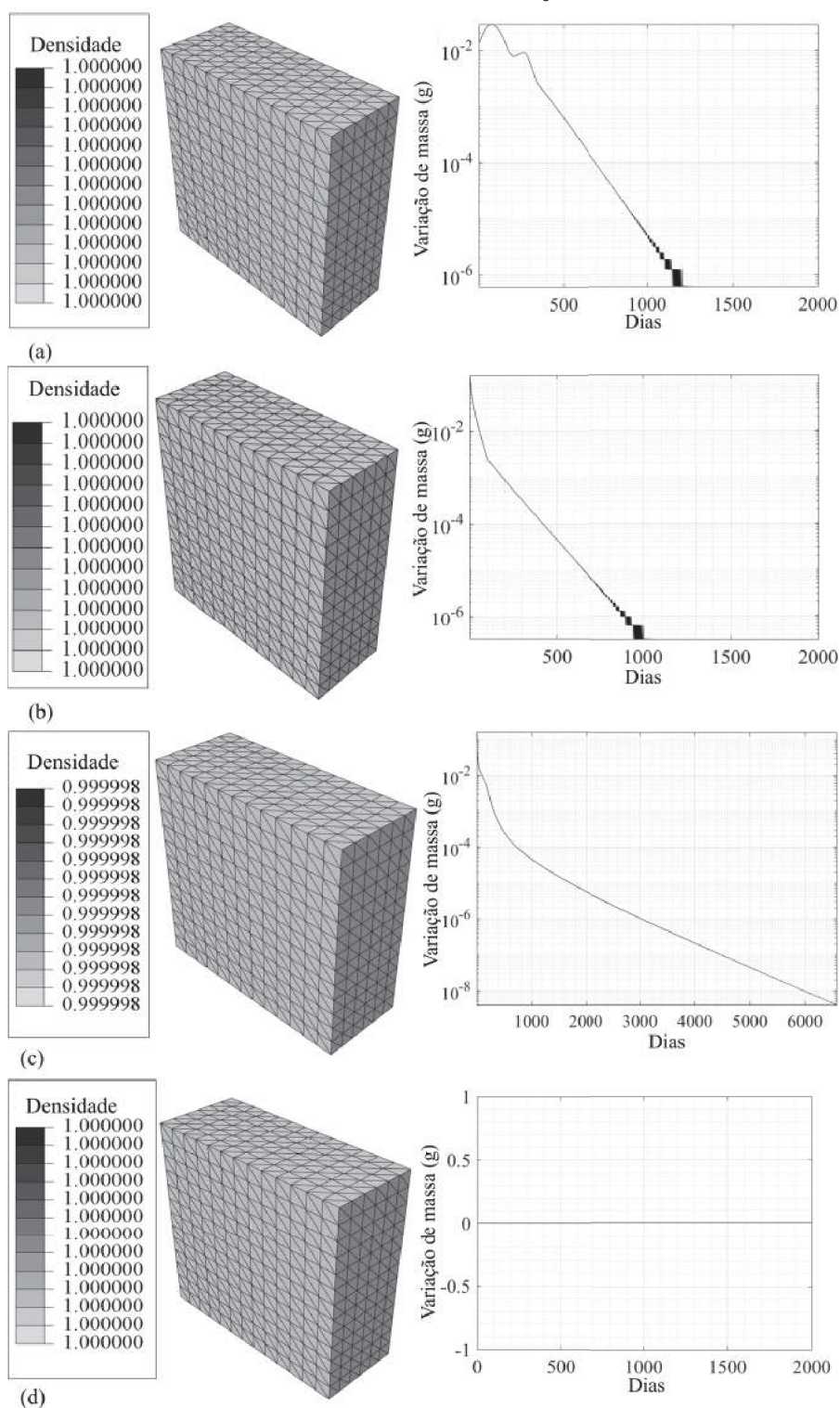
FIGURA 35 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO UTILIZANDO A ABORDAGEM COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS E α QUASE 1.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo de densidade inicial de (a) $1,995 \text{ g/cm}^3$; (b) $0,5 \text{ g/cm}^3$; (c) campo aleatório e critério de parada de $1,0e^{-8}$ e (d) $1,0 \text{ g/cm}^3$.

FIGURA 36 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO BLOCO UTILIZANDO A ABORDAGEM COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS E α IGUAL A 0,4.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo de densidade inicial de (a) $1,995 \text{ g/cm}^3$; (b) $0,5 \text{ g/cm}^3$; (c) campo aleatório e critério de parada de $1,0e^{-8}$ e (d) $1,0 \text{ g/cm}^3$.

6.1.2 Análise da unicidade do modelo de remodelação aplicado a um fêmur humano

Em face do comportamento apresentado pelas modificações propostas no modelo do bloco sob tração, para o modelo do fêmur humano (FIGURA 31), são adotadas, somente, duas abordagens para o processo de remodelação óssea: a abordagem original e aquela contendo todas as modificações propostas, mas com a variável α igual a 0,999 e o parâmetro Δ igual a 0,1. Para ambas abordagens são utilizados o critério de parada preestabelecido em $1,0e^{-6}$ e a suavização do campo de tensões por média nodal, em cada incremento da análise, para o controle do padrão similar ao *checkerboard*.

No modelo do fêmur humano, o mesmo comportamento é observado que aquele apresentado pelo modelo do bloco sob tração, sendo que a zona morta interfere fortemente na obtenção do resultado. Ou seja, as simulações realizadas no fêmur considerando a zona morta resultam em diferentes distribuições de densidades (FIGURA 37). Pode-se observar que as curvas de convergência da variação de massa apresentam um comportamento suave ao longo das análises. Observa-se também que ocorre uma melhor caracterização do fêmur para a análise iniciada com o campo de densidades homogêneo e com valor igual a $0,5 \text{ g/cm}^3$, a qual é proposta pela referência (JACOBS, 1994). Como apresentado na FIGURA 33b, a distribuição de densidades, para a simulação com densidade inicial aleatória, apresenta um campo oscilatório, que não caracteriza o padrão similar ao *checkerboard* e que, devido à presença da zona morta, não permite a obtenção de valores mais homogêneos na região (FIGURA 37c). Isso se dá, principalmente, na cabeça femoral e no colo, próximo a cortical lateral.

Para quantificar a diferença existente entre as distribuições de densidades apresentadas para o modelo do fêmur humano, é utilizada a equação (5.1). As soluções são comparadas aos pares, sendo que para cada comparação é avaliada a medida da *DRD*, os resultados são apresentados na TABELA 7. Os maiores valores de *DRD* são computados para quando o campo de referência é o de densidade inicial uniforme igual a $1,995 \text{ g/cm}^3$. E, como pode ser visto na mesma tabela, a utilização da zona morta resulta em grandes variações entre os campos de densidades, caracterizando-se a não unicidade da solução.

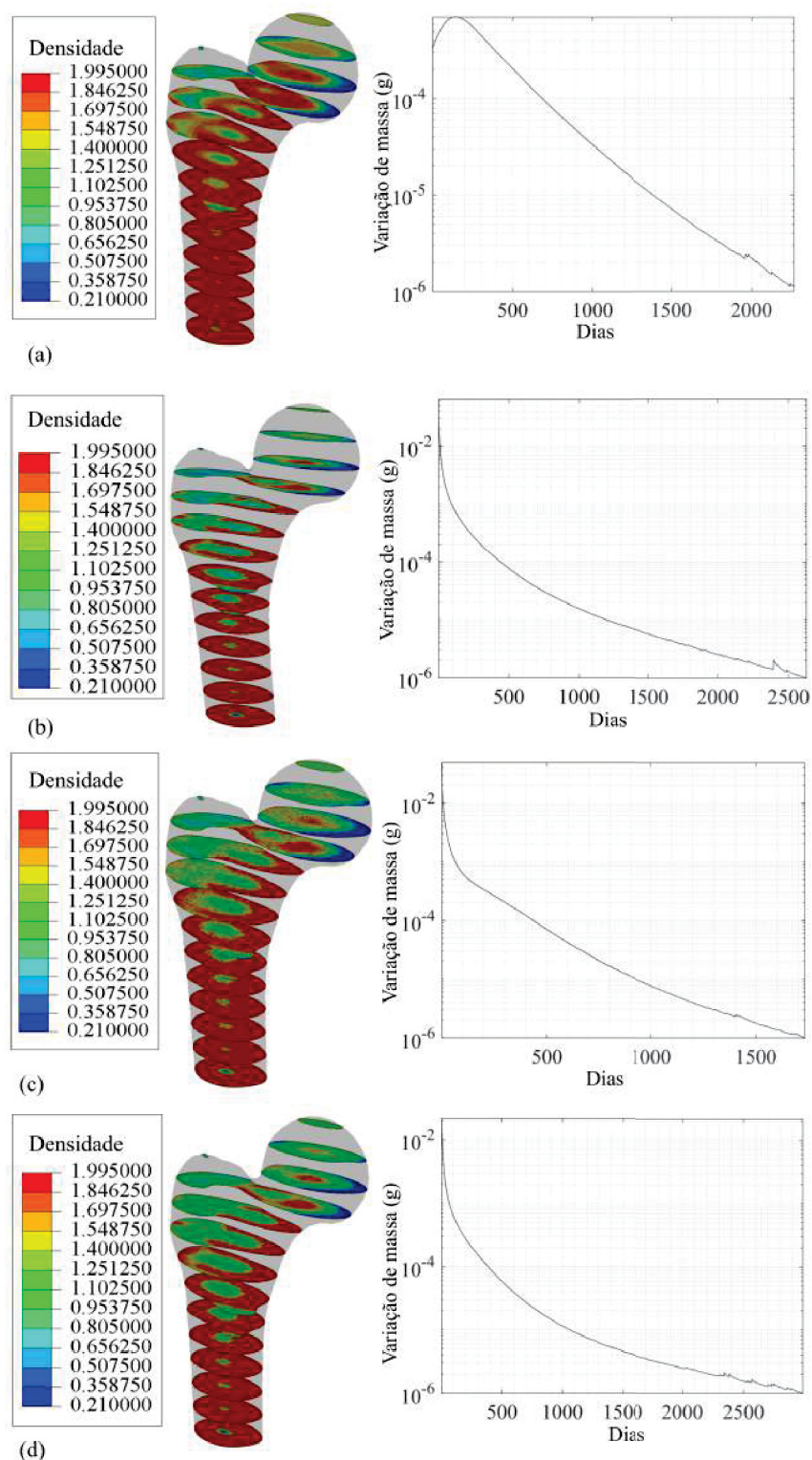
TABELA 7 – QUANTIFICAÇÃO DA *DRD* (%) PELA COMPARAÇÃO DAS VÁRIAS SOLUÇÕES DAS ANÁLISES CONSIDERANDO A ABORDAGEM ORIGINAL DO MODELO DE STANFORD APLICADO AO FÊMUR.

Densidade inicial	$0,5 \text{ g/cm}^3$	$1,995 \text{ g/cm}^3$	Aleatória
$1,0 \text{ g/cm}^3$	6,094	14,236	5,982
$0,5 \text{ g/cm}^3$	-	15,068	7,805
$1,995 \text{ g/cm}^3$	-	-	11,498

Nota – FONTE: A autora (2019).

A questão da unicidade de respostas é analisada considerando o mesmo modelo do fêmur humano e a aplicação da abordagem com as modificações propostas neste estudo. Observa-se, na FIGURA 38, que não há variações perceptíveis quando comparam-se visualmente as distribuições de densidades. Pode-se notar que as mesmas regiões apresentam densidades baixas

FIGURA 37 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO FÊMUR UTILIZANDO A ABORDAGEM ORIGINAL COM SUAVIZAÇÃO DE TENSÕES POR MÉDIA NODAL.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo de densidade inicial de (a) $1,995 \text{ g/cm}^3$; (b) $0,5 \text{ g/cm}^3$; (c) campo aleatório e (d) $1,0 \text{ g/cm}^3$.

(cabeça femoral) ou densidades altas (diáfise femoral) e, nesse sentido, da mesma forma que para o modelo do bloco, a solução tende a uma única distribuição de densidades de equilíbrio, independentemente do campo inicial. As diferenças relativas (*DRD*) entre os campos da FIGURA 38 são quantificadas utilizando a equação (5.1) e apresentadas na TABELA 8. O mesmo comportamento do caso anterior é visualizado, onde as maiores diferenças são apresentadas quando se utiliza a simulação com densidade inicial homogênea de $1,995 \text{ g/cm}^3$. Porém, todas as variações são reduzidas significativamente (na ordem de 5 a 10 vezes) quando comparadas às apresentadas na TABELA 7.

TABELA 8 – QUANTIFICAÇÃO DA *DRD* (%) PELA COMPARAÇÃO DAS VÁRIAS SOLUÇÕES DAS ANÁLISES CONSIDERANDO A ABORDAGEM COM TODAS AS MODIFICAÇÕES DO MODELO DE STANFORD APLICADO AO FÊMUR.

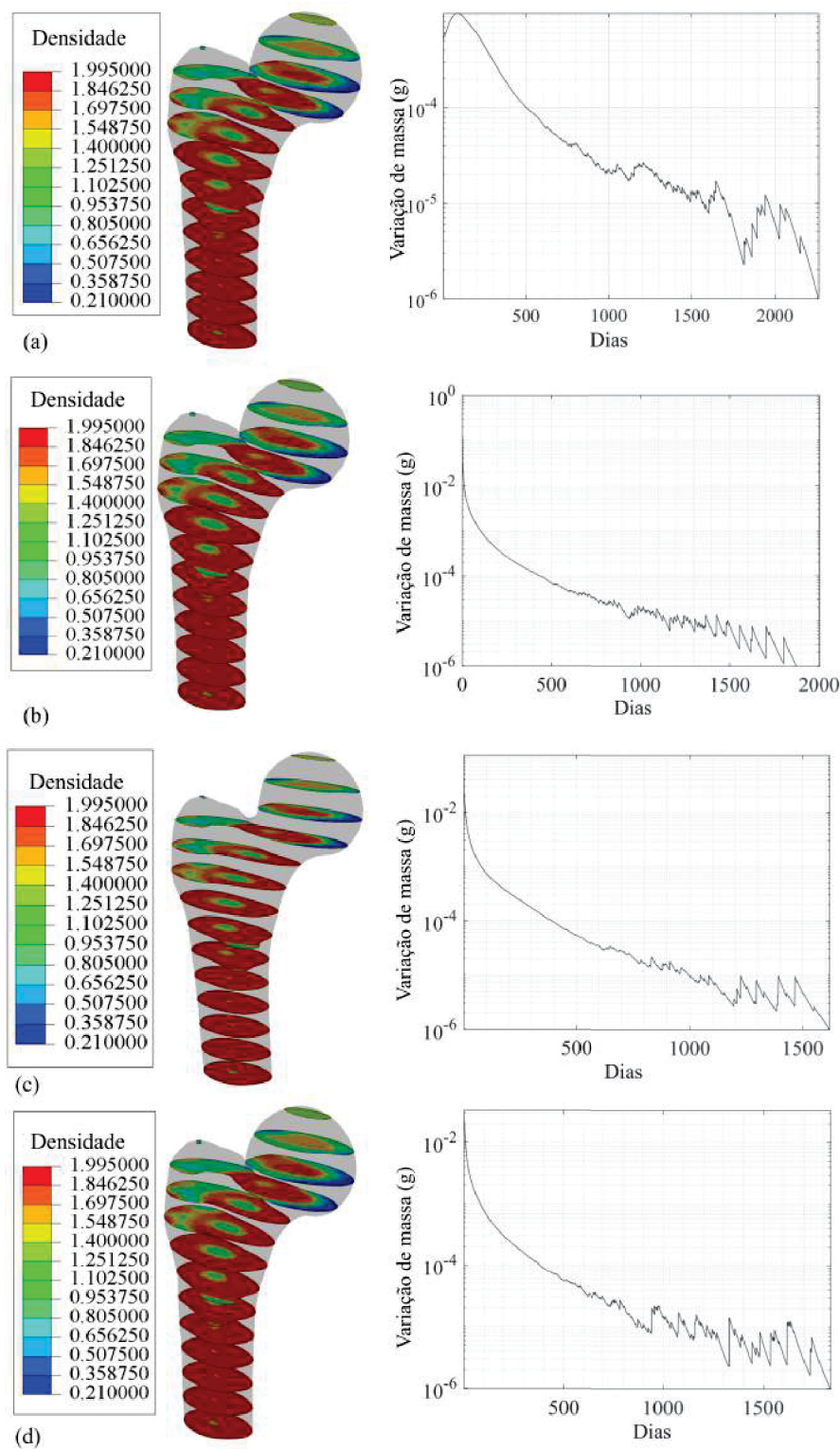
Densidade inicial	$0,5 \text{ g/cm}^3$	$1,995 \text{ g/cm}^3$	Aleatória
$1,0 \text{ g/cm}^3$	0,581	3,113	1,945
$0,5 \text{ g/cm}^3$	-	3,227	2,076
$1,995 \text{ g/cm}^3$	-	-	2,015

Nota – FONTE: A autora (2019).

Para as simulações realizadas no fêmur é considerado que a variável α possui um valor próximo à unidade ($\alpha = 0,999$). Nas análises do modelo do bloco (FIGURAS 35 e 36), é mostrado que a alteração do valor da variável α implica em um claro aumento da velocidade para a obtenção da solução de equilíbrio. No caso do fêmur isso provoca a obtenção da distribuição de densidades de equilíbrio, de forma mais rápida. Ou seja, a análise de remodelação óssea é, geralmente, iniciada com uma distribuição de densidades homogênea e irreal, com a aplicação do carregamento e a evolução das propriedades do tecido, obtêm-se, ao final, uma distribuição que caracteriza a morfologia óssea qualitativamente. Este campo de equilíbrio é independente do valor atribuído à variável α e, desde que seja diferente de zero, o resultado obtido será o mesmo. Após a obtenção da situação de equilíbrio, se este campo for utilizado como condição inicial para uma próxima análise e considerando uma modificação do carregamento, seja, por exemplo, por aumento das atividades físicas ou da massa corporal, a velocidade de modificação das propriedades do osso pode não ser adequada ao utilizar-se a curva da taxa de remodelação óssea linear.

Apesar de os resultados estarem apresentando unicidade, é importante frisar que não há uma correta caracterização da morfologia do fêmur humano quando realizada a modificação do expoente da equação (5.5), sem a alteração do valor do estímulo mecânico de referência (TABELA 6). Na determinação do estímulo mecânico utilizando a equação (5.5), quando $\gamma = \beta$ (equação (5.7)), tem-se um aumento no valor do estímulo mecânico calculado, visto que a relação ρ_i/ρ é sempre maior que 1. Esse aumento conduz a uma maior formação de tecido ósseo (FIGURA 38), se considerado o estímulo mecânico de referência do modelo original (TABELA 6). Para uma densidade intermediária de $1,0 \text{ g/cm}^3$, a razão entre o estímulo mecânico calculado para a abordagem original ($\gamma = 2$) e considerando a modificação proposta ($\gamma = \beta$) é, aproximadamente,

FIGURA 38 – DISTRIBUIÇÃO FINAL DE DENSIDADES E CURVA DE CONVERGÊNCIA DAS ANÁLISES PARA O MODELO TRIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO UTILIZANDO A ABORDAGEM COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS E α IGUAL A 0,999.

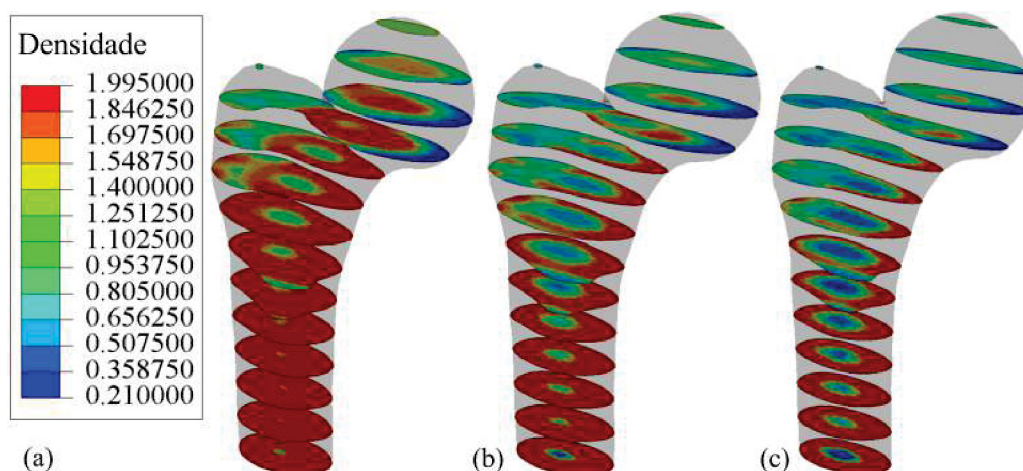


FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo de densidade inicial de (a) $1,995 \text{ g/cm}^3$; (b) $0,5 \text{ g/cm}^3$; (c) campo aleatório e (d) $1,0 \text{ g/cm}^3$.

igual a 2. Logo, o estímulo de referência também deve ser aumentado, pelo menos, na mesma proporção. Neste sentido, a FIGURA 39 apresenta uma ideia do comportamento da simulação utilizando diferentes valores para o estímulo mecânico de referência.

FIGURA 39 – MODELO TRIDIMENSIONAL DO FÊMUR HUMANO INICIANDO A ANÁLISE COM UM CAMPO UNIFORME DE DENSIDADES DE $1,0 \text{ g/cm}^3$ E UTILIZANDO A ABORDAGEM COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS, $\alpha = 0,999$ E DIFERENTES VALORES DE ESTÍMULO DE REFERÊNCIA.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: estímulo de referência de (a) 50,0 MPa; (b) 100,0 MPa e (c) 150,0 MPa.

Resultados numéricos evidenciam que a utilização da técnica de suavização do campo de tensões por média nodal para o controle do *checkerboard* resulta em uma considerável melhoria da representação deste campo, o qual interfere na determinação do estímulo mecânico. Como consequência, ocorre uma maior tendência de formação de tecido, principalmente, nas regiões de densidade intermediária. Quando não há o processo de suavização, tais regiões são propícias à formação do padrão de *checkerboard*. Para o caso da remodelação, onde o módulo de elasticidade é computado pela equação (5.7), as regiões com *checkerboard* apresentariam uma rigidez maior que quando comparado a um campo suavizado. Essa rigidez resulta em elementos que suportem um carregamento de maior intensidade. Ao aplicar a suavização, a tendência é que ocorra um aumento no valor de densidade dos elementos para suportar o mesmo carregamento da região com o padrão, o que explica a maior quantidade de material, principalmente, no canal femoral.

Como pode ser visto na FIGURA 39, a caracterização do fêmur é significativamente melhorada quando aumentado o valor do estímulo de referência. São observadas a formação do canal medular na diáfise femoral e, conseqüentemente, uma redução da espessura do tecido cortical, a formação do triângulo de Ward no colo e uma redução nos valores de densidades no trocanter maior.

6.2 Validação da metodologia de caracterização dos parâmetros de remodelação

Nesta Seção a metodologia proposta na caracterização dos parâmetros do modelo de remodelação óssea é aplicada ao indivíduo M54 para verificação do seu comportamento. As primeiras análises são realizadas considerando o modelo de remodelação óssea de Stanford (JACOBS, 1994) em sua abordagem original e, posteriormente, são aplicadas todas as modificações propostas na Seção 5.3. Para cada análise da metodologia são apresentadas a superfície de resposta com o melhor ponto, as imagens do fêmur e a curva de variação de massa referente à esse ponto.

Nas primeiras análises referentes a metodologia proposta é utilizado o modelo de remodelação óssea de Stanford em sua abordagem original. Nas análises o fêmur é discretizado com o elemento quadrático C3D10 e são utilizados campos de densidades iniciais com diferentes distribuições. O primeiro é homogêneo e igual a $0,5 \text{ g/cm}^3$ e o segundo campo é heterogêneo e obtido de uma TC. Este é um ponto importante visto que em um dado problema numérico, a solução não deve ser dependente do ponto inicial. As análises de remodelação óssea são realizadas para 500 dias de carregamento. Nessas simulações são utilizadas como variáveis de projeto (variáveis a serem identificadas) a largura da zona morta (ψ_w) e o estímulo de referência inferior (ψ_l^*). A função a ser minimizada é a diferença relativa de densidades, DRD , apresentada na equação 5.1.

A FIGURA 40 apresenta as superfícies de resposta decorrentes da aplicação da metodologia de caracterização para as simulações de remodelação óssea iniciadas com a densidade homogênea (FIGURA 40a) e com a TC (FIGURA 40b). Em ambos os casos, o número de pontos iniciais, referente ao projeto de experimentos, é igual a 25 e são inseridos outros 20 pontos, fazendo com que o critério de convergência seja atingido. Este critério é satisfeito quando o valor absoluto da diferença entre o valor da DRD para o primeiro e o quinto melhores pontos é menor que uma tolerância preestabelecida no valor de 0,01 %. Os valores dos melhores parâmetros obtidos e da DRD entre os campos de densidades numérico e da TC (equação (5.1)) são apresentados na TABELA 9.

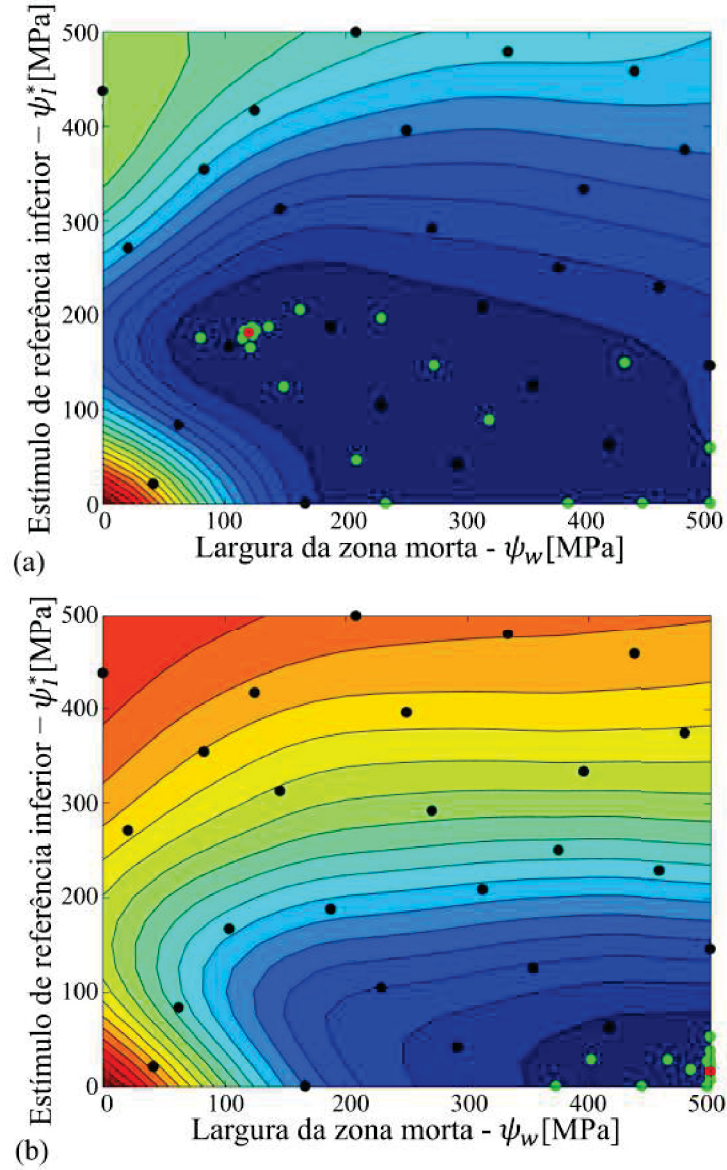
TABELA 9 – MELHORES PARÂMETROS OBTIDOS COM A METODOLOGIA PROPOSTA E SUA RESPECTIVA DRD EM RELAÇÃO À TC PARA O INDIVÍDUO M54 UTILIZANDO O MODELO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA DE STANFORD EM SUA ABORDAGEM ORIGINAL

$\rho_{inicial} (\text{g/cm}^3)$	$\psi_l^* (\text{MPa})$	$\psi_w (\text{MPa})$	$DRD(\%)$
0,5	181,042	120,114	21,423
TC	16,168	500	1,148

Nota – FONTE: A autora (2019).

As FIGURAS 41a e 41c apresentam os resultados referentes ao melhor ponto obtido utilizando a metodologia proposta para a simulação com o campo inicial de densidades homo-

FIGURA 40 – SUPERFÍCIE DE RESPOSTA OBTIDA COM A METODOLOGIA PROPOSTA E UTILIZANDO O MODELO DE STANFORD EM SUA ABORDAGEM ORIGINAL PARA O INDIVÍDUO M54.



FONTE: A autora (2019).

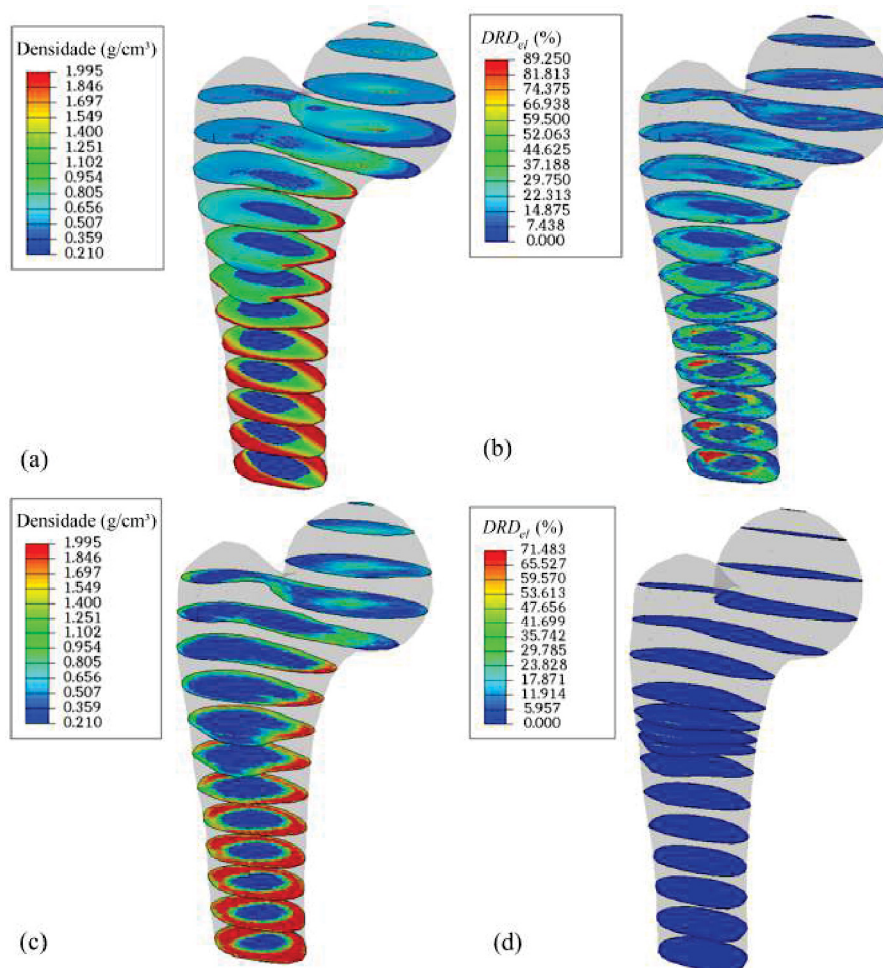
LEGENDA: Os pontos pretos referem-se à amostra inicial obtidos através do projeto de experimentos, os verdes são os inseridos pelo critério de preenchimento e o vermelho é o ponto que apresenta menor valor de DRD. Superfície de resposta para a simulação iniciada com (a) o campo homogêneo de densidades e (b) campo obtido através da TC.

gêneo, no valor de $0,5g/cm^3$, e heterogêneo, obtido via TC, respectivamente. Enquanto que as FIGURAS 41b e 41d apresentam as distribuições que quantificam a diferença relativa de densidades elementar, DRD_{el} , quantificada na forma

$$DRD_{el} = \frac{100}{\rho_{cb}} \left\{ abs \left[\rho^{el} \left(x^{(i)} \right) - \rho_{TC}^{el} \right] \right\}. \quad (6.1)$$

sendo ρ^{el} e ρ_{TC}^{el} os valores de densidades obtidos numericamente e da TC para cada elemento finito da malha, respectivamente.

FIGURA 41 – RESULTADOS OBTIDOS NA UTILIZAÇÃO DA METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA UTILIZANDO O MODELO DE STANFORD EM SUA ABORDAGEM ORIGINAL E APLICANDO AO INDIVÍDUO M54.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: (a) campo de densidade com os melhores parâmetros para a simulação iniciada com campo de densidades homogêneo; (b) distribuição da DRD elementar para a simulação iniciada com campo homogêneo; (c) campo de densidade com os melhores parâmetros para a simulação iniciada com campo de densidades da TC e (d) distribuição da DRD elementar para a simulação iniciada com campo heterogêneo.

Como pode ser visto e quantificado, as distribuições referentes aos melhores pontos obtidos com a aplicação da metodologia apresentam muitas discrepâncias. O principal fator para essas diferenças é a utilização do conceito de zona morta, ocasionando a dependência da qualidade da resposta final em relação ao campo inicial de densidades. A utilização da zona morta na simulação do processo de remodelação óssea é discutida nos trabalhos de Klarbring e Torstenfelt (2012) e Martínez-Reina *et al.* (2016) e nas Seções 5.3 e 6.1 deste trabalho. Para a simulação da remodelação óssea iniciada com o campo de densidades da TC (FIGURA 41c), há um campo predefinido, o qual no término da simulação do processo de caracterização deve apresentar uma mínima diferença em relação ao campo inicial. A utilização da distribuição de densidades da TC, juntamente com a variação da zona morta, torna a metodologia viciada.

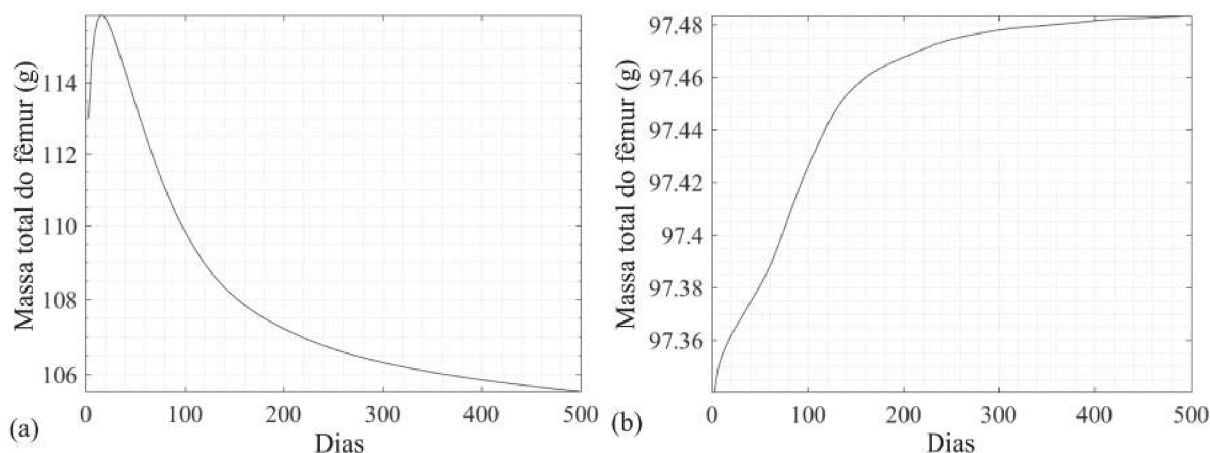
Nesse caso, o algoritmo tende a buscar parâmetros que produzam as menores variações no campo de densidades na solução final, conduzindo a um conjunto de parâmetros $(\mathbf{x}^{(i)})$ constituído por valores de ψ_I^* pequeno e ψ_w grande (TABELA 9). Nota-se, na TABELA 9, que para o caso iniciando com a TC, o parâmetro ψ_w referente ao melhor ponto possui o valor máximo preestabelecido, o que resulta na pouca variação de densidades no processo de remodelação óssea. Já para a simulação com o campo inicial homogêneo e não realístico (FIGURA 41a), mesmo com a utilização da zona morta, é necessário todo um processo de adaptação para alcançar uma distribuição que caracterize a morfologia do osso. Nesse sentido, há uma situação propícia à modificação das propriedades do tecido, onde o método não se torna viciado, porém não há unicidade de soluções, como apresentado na seção anterior para os modelos do bloco e do fêmur humano, para quando se utiliza o modelo de Stanford (JACOBS, 1994) em sua abordagem original.

Outra questão que interfere fortemente na obtenção dos melhores parâmetros é o critério de parada adotado como convergência do problema numérico. A FIGURA 42 apresenta os gráficos referentes à massa total (em gramas) para cada dia da simulação, para o melhor ponto obtido na superfície de resposta. Fica evidente mais uma vez a interferência da zona morta na simulação iniciada com a distribuição da TC, onde, praticamente, não há variação. Entretanto, para a simulação iniciada com a densidade homogênea, a massa total por dia ainda possui uma variação significativa no término da análise. Conforme os trabalhos de Jacobs (1994), Doblaré e García (2001) e Garijo *et al.* (2014), a distribuição que melhor caracteriza a morfologia óssea é a de 300 dias de carregamento. No caso da FIGURA 42a, para o dia 300, a simulação ainda apresenta grande variação da massa total e a ideia é que o resultado final seja a distribuição de densidade de equilíbrio. Uma causa provável da não convergência é a existência de regiões com o padrão de checkerboard. As análises foram realizadas utilizando elementos quadráticos, que segundo o trabalho de Jacobs *et al.* (1995) auxiliam na mitigação do fenômeno, porém o resultado não foi satisfatório.

Visando a solução dos problemas encontrados nas análises anteriores, são adotadas todas as modificações propostas na seção 5.3 deste trabalho, objetivando a obtenção da unicidade de soluções em problemas de remodelação óssea. Assim, utilizam-se no corrente estudo:

- (a) a suavização de tensões por média nodal em elementos tetraédricos lineares C3D4 para mitigação da formação do padrão de *checkerboard* (SILVA *et al.*, 2015);
- (b) uma curva linear da taxa de remodelação ($\alpha = 0,999$), onde esta é proporcional ao estímulo mecânico calculado e
- (c) são eliminadas as descontinuidades do modelo, as quais são dadas na determinação de propriedades do tecido ósseo e na relação exponencial entre o cálculo do estímulo mecânico a nível do tecido e o módulo de elasticidade.

FIGURA 42 – GRÁFICOS DA MASSA TOTAL DO FÊMUR PARA O MELHOR PONTO OBTIDO UTILIZANDO A METODOLOGIA PROPOSTA E O MODELO DE REMODELAÇÃO DE STANFORD EM SUA ABORDAGEM ORIGINAL PARA O INDIVÍDUO M54.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Gráficos das simulações iniciadas com os campos (a) homogêneo de densidades e (b) obtido através da TC.

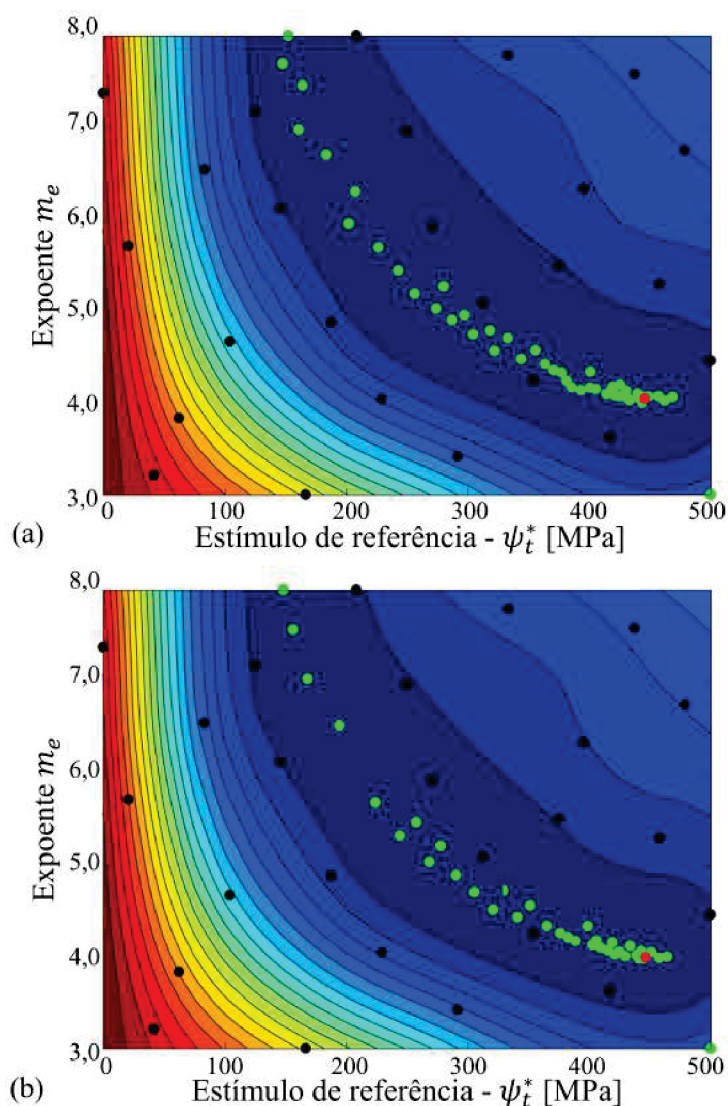
Nas próximas análises também são utilizados campos de densidades iniciais com diferentes distribuições. O primeiro é homogêneo e igual a $0,5 \text{ g/cm}^3$ e o segundo campo é heterogêneo e obtido de uma TC. As análises de remodelação óssea são realizadas para 500 dias de carregamento. Devido às modificações realizadas no modelo de remodelação óssea, nessas simulações são utilizadas como variáveis de projeto (variáveis a serem identificadas) o estímulo de referência (ψ_t^*) e o expoente m_e (equação (5.3)). A função a ser minimizada é a diferença relativa de densidades, DRD , apresentada na equação 5.1.

A FIGURA 43 apresenta os resultados das superfícies de respostas referentes às simulações envolvendo o indivíduo M54 com as modificações adotadas e descritas anteriormente. Com a alteração do tipo de elementos empregado na discretização, as características da nova malha do fêmur estão apresentadas na TABELA 4. As superfícies de resposta (FIGURA 43) das duas simulações são praticamente iguais. Para ambas foram utilizados 25 pontos iniciais para o projeto de experimentos e são adicionados, por meio do critério de preenchimento, 80 e 22 pontos para as análises iniciadas com o campo homogêneo (Fig 43a) e da TC (FIGURA 43b), respectivamente.

A TABELA 10 apresenta os valores dos melhores parâmetros obtidos com a aplicação da metodologia para ambas as simulações (FIGURA 43) e o valor de DRD obtido com o modelo de remodelação em sua abordagem original utilizando parâmetros de referência (TABELA 6).

A FIGURA 44 apresenta várias distribuições de densidades referentes ao indivíduo M54. Na FIGURA 44a é apresentado o resultado para a simulação do modelo de remodelação óssea original, com os parâmetros de referência apresentados por Jacobs (1994), no qual o campo de densidades inicial utilizado é a configuração homogênea de densidades no valor de $0,5 \text{ g/cm}^3$.

FIGURA 43 – SUPERFÍCIE DE RESPOSTA OBTIDA COM A METODOLOGIA PROPOSTA E UTILIZANDO O MODELO DE STANFORD COM TODAS AS MODIFICAÇÕES APLICADO AO INDIVÍDUO M54.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Os pontos pretos referem-se à amostra inicial obtidos através do projeto de experimentos, os verdes são os inseridos pelo critério de preenchimento e o vermelho é o ponto com a menor DRD . Superfície de resposta para a simulação iniciada com (a) o campo homogêneo de densidades e (b) o campo obtido através da TC.

Na FIGURA 44b é apresentada a distribuição de densidades obtida na TC para o indivíduo M54. As FIGURAS 44c e 44e expõem as distribuições de densidades com os melhores parâmetros obtidos pela metodologia proposta e as FIGURAS 44d e 44f apresentam a DRD_{el} (equação (6.1)) em relação à TC (FIGURA 44b). A FIGURA 44c é iniciada com o campo homogêneo de densidades no valor de $0,5g/cm^3$, enquanto que a FIGURA 44e se inicia do campo obtido da TC.

Em relação à distribuição de densidades com os parâmetros utilizados na literatura (JACOBS, 1994), houve uma melhoria significativa quando comparado ao melhor ponto obtido na aplicação da metodologia de caracterização. Essa melhoria corresponde a uma redução de

TABELA 10 – MELHORES PARÂMETROS OBTIDOS COM A METODOLOGIA PROPOSTA E SUA RESPECTIVA *DRD* EM RELAÇÃO À TC PARA O INDIVÍDUO M54 UTILIZANDO O MODELO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA DE STANFORD COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS

$\rho_{inicial} \text{ (g/cm}^3\text{)}$	$\psi_t^* \text{ (MPa)}$	$m_e \text{ (MPa)}$	<i>DRD</i> (%)
0,5	403,507	4,158	16,482
TC	395,106	4,287	16,401
Referência	50,000	4,000	44,846

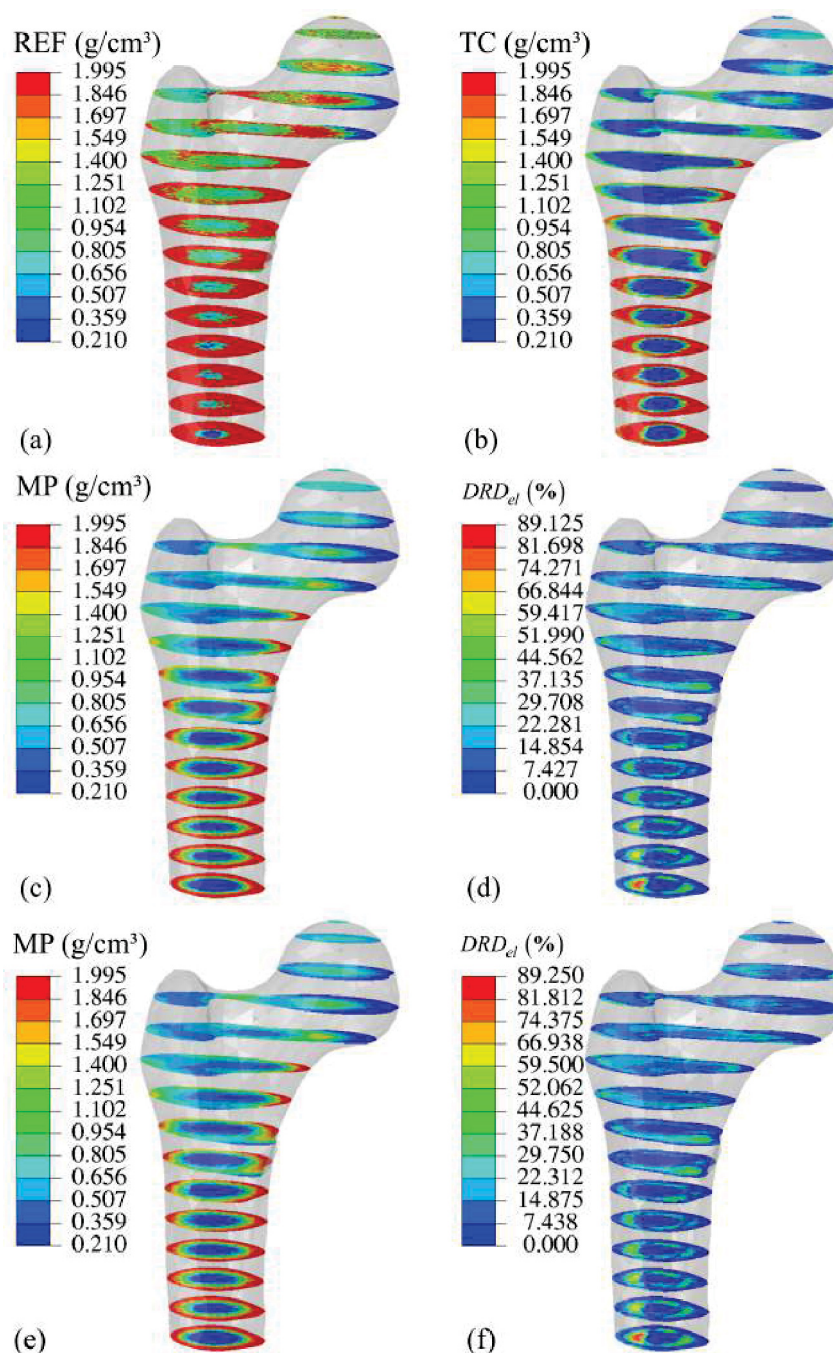
Nota – FONTE: A autora (2019).

mais de 60% na *DRD*. Ainda nesta TABELA, pode-se notar que os valores obtidos para o ψ_t^* , com a aplicação da metodologia, são quase 8 vezes maiores que o estímulo de referência comumente utilizado (JACOBS, 1994). Isso se dá, em grande parte, devido à adoção de expoentes iguais na determinação do estímulo mecânico a nível de tecido e do módulo de elasticidade. Já o expoente m_e quantifica a importância relativa da magnitude de tensão para o número de ciclos aplicado (JACOBS, 1994). O aumento do expoente indica uma maior dependência das atividades que geram níveis mais elevados de tensões no tecido. Para a caminhada, a qual é a provável atividade realizada pelos indivíduos utilizados no estudo, o expoente indicado na literatura seria igual a 4, o qual é muito próximo ao obtidos através da metodologia.

Ainda quanto aos valores apresentados na TABELA 10, pode-se notar que as modificações adotadas permitem a obtenção de uma solução similar e não dependente da configuração inicial de densidades. As distribuições apresentadas nas FIGURAS 44c e 44e confirmam a afirmativa, sendo muito similares e apresentando as distribuições *DRD_{el}* de mesmo comportamento (FIGURAS 44d e 44f). Além da similaridade das distribuições de densidades e *DRD* elementar, as simulações apresentam uma tendência à convergência de resultado, a qual é notada nos gráficos que quantificam a massa total por dia (FIGURA 45), e que não é visualizado nas análises iniciais (FIGURA 42). Para ambas as análises, o valor de massa total da configuração de equilíbrio é de, aproximadamente, 107 g.

Após os resultados apresentados referentes às análises é possível observar que a aplicabilidade da metodologia proposta depende de o modelo de remodelação óssea apresentar unicidade de solução. Ou seja, independente da distribuição de densidades inicial, o resultado obtido deve ser o mesmo. Como pode ser visto na FIGURA 41, aspectos fundamentais, além do ponto inicial, como a zona morta e as descontinuidades da abordagem original do modelo de remodelação, interferem significativamente na obtenção da solução do problema, gerando resultados completamente diferentes (FIGURAS 41a e 41c). Porém, quando aplicadas as modificações propostas na seção 5.3, pode-se notar uma significativa redução da diferença entre as respostas, o que permite afirmar que independente do ponto inicial, a solução tende a unicidade. Vale ressaltar que a diferença visualizada entre as respostas se dá, basicamente, pelo número de incrementos da análise considerado, visto que para uma configuração homogênea (FIGURA 44a), há uma necessidade maior de tempo para obter-se o mesmo resultado obtido para a simulação

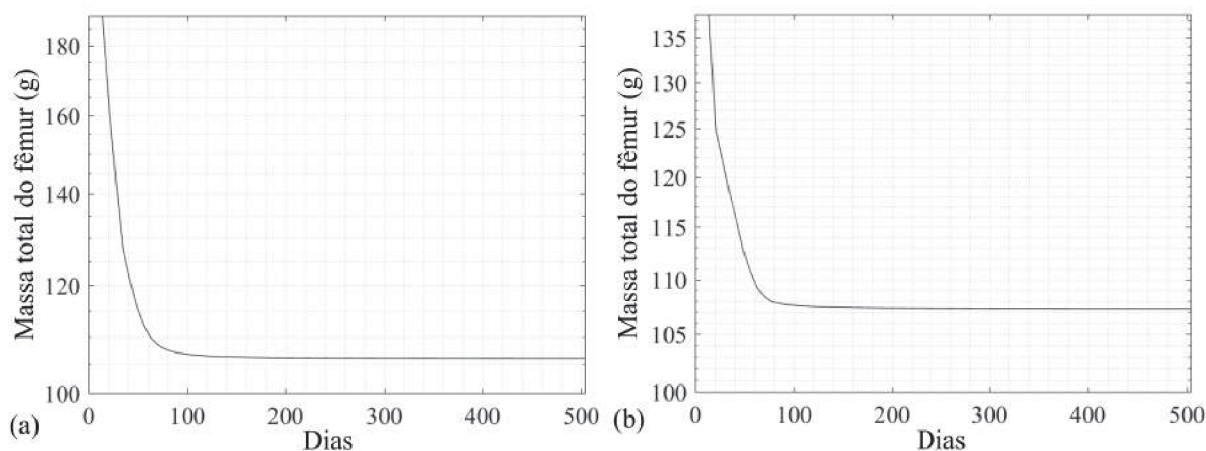
FIGURA 44 – RESULTADOS OBTIDOS NA UTILIZAÇÃO DA METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO DOS PARÂMETROS DO MODELO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA UTILIZANDO O MODELO DE STANFORD COM TODAS AS MODIFICAÇÕES APLICADO AO INDIVÍDUO M54.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: (a) Campo de densidades para a abordagem original do modelo de Stanford considerando os parâmetros de referência; (b) campo de densidades da TC; (c) campo de densidade com os melhores parâmetros para a simulação iniciada com campo de densidades homogêneo; (d) distribuição da DRD elementar para a simulação iniciada com campo homogêneo; (e) campo de densidade com os melhores parâmetros para a simulação iniciada com campo de densidades da TC e (f) distribuição da DRD elementar para a simulação iniciada com campo de densidades da TC.

FIGURA 45 – GRÁFICOS DA MASSA TOTAL DO FÊMUR PARA O MELHOR PONTO OBTIDO UTILIZANDO A METODOLOGIA PROPOSTA E O MODELO DE REMODELAÇÃO DE STANFORD COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PARA O INDIVÍDUO M54.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Gráficos das simulações iniciadas com os campos (a) homogêneo de densidades e (b) obtido através da TC.

que se inicia com a distribuição da TC (FIGURA 44a).

6.3 Aplicação da metodologia de caracterização dos parâmetros de modelos de remodelação a diversos indivíduos

A metodologia de caracterização proposta neste estudo foi aplicada aos 18 indivíduos coletados em pesquisa (TABELA 3). Aqui, as simulações foram realizadas somente com o modelo de Stanford considerando todas as modificações propostas na seção 5.3. As análises de remodelação óssea são realizadas para 500 dias de carregamento. Nessas simulações são utilizadas como variáveis de projeto (variáveis a serem identificadas) o estímulo mecânico de referência, ψ_i^* , e o expoente empírico m_e . Como densidade inicial, foi adotado o campo obtido através de cada TC. Na TABELA 11 são encontrados os valores obtidos, referentes aos melhores parâmetros do modelo, por meio da utilização da metodologia de caracterização proposta e a *DRD* entre os campos de densidades numérico e da TC (equação (6.1)), para cada um dos indivíduos coletados. O Apêndice B apresenta as distribuições de densidades para o melhor ponto obtido na superfície de resposta e para a TC, para cada um dos indivíduos analisados. Pode-se notar que, apesar de ainda apresentarem algumas variações, a distribuição de densidades já está próxima à da TC, conforme o esperado.

Na tentativa de apresentar uma tendência dos valores obtidos, a FIGURA 46 apresenta a variação dos parâmetros ψ_i^* e m_e de acordo com a idade, massa corporal e índice de massa corpórea (IMC). Com estas distribuições, pode-se notar que a maioria dos indivíduos apresentam valores de estímulo de referência entre 350 e 500 *MPa* e do expoente m_e aproximadamente entre 3 e 5. Como, para alguns indivíduos, os valores desses parâmetros apresentaram grandes

TABELA 11 – MELHORES PARÂMETROS OBTIDOS NA SUPERFÍCIE DE RESPOSTA E SUA RESPECTIVA *DRD* EM RELAÇÃO À TC PARA TODOS OS INDIVÍDUOS UTILIZANDO O MODELO DE REMODELAÇÃO ÓSSEA DE STANFORD COM TODAS AS MODIFICAÇÕES PROPOSTAS

Indivíduo	$\psi_t^*(MPa)$	m_e	<i>DRD</i> (%)
M41	421,972	3,833	16,872
M43	363,521	4,403	16,223
M44	490,217	4,021	14,360
M52	489,513	4,246	17,559
M53	490,535	4,111	17,491
M54	395,106	4,287	16,401
M61	143,462	8,000	15,581
M62	488,277	4,251	18,281
M64	470,611	4,837	15,582
H41	498,720	3,288	19,431
H42	151,196	7,089	17,410
H43	152,953	7,588	17,145
H51	445,136	4,058	19,238
H53	416,667	3,625	18,454
H54	467,463	4,536	13,987
H61	132,222	7,478	19,079
H62	240,889	5,174	16,786
H63	408,037	3,711	15,442

Nota – Fonte: A autora(2019).

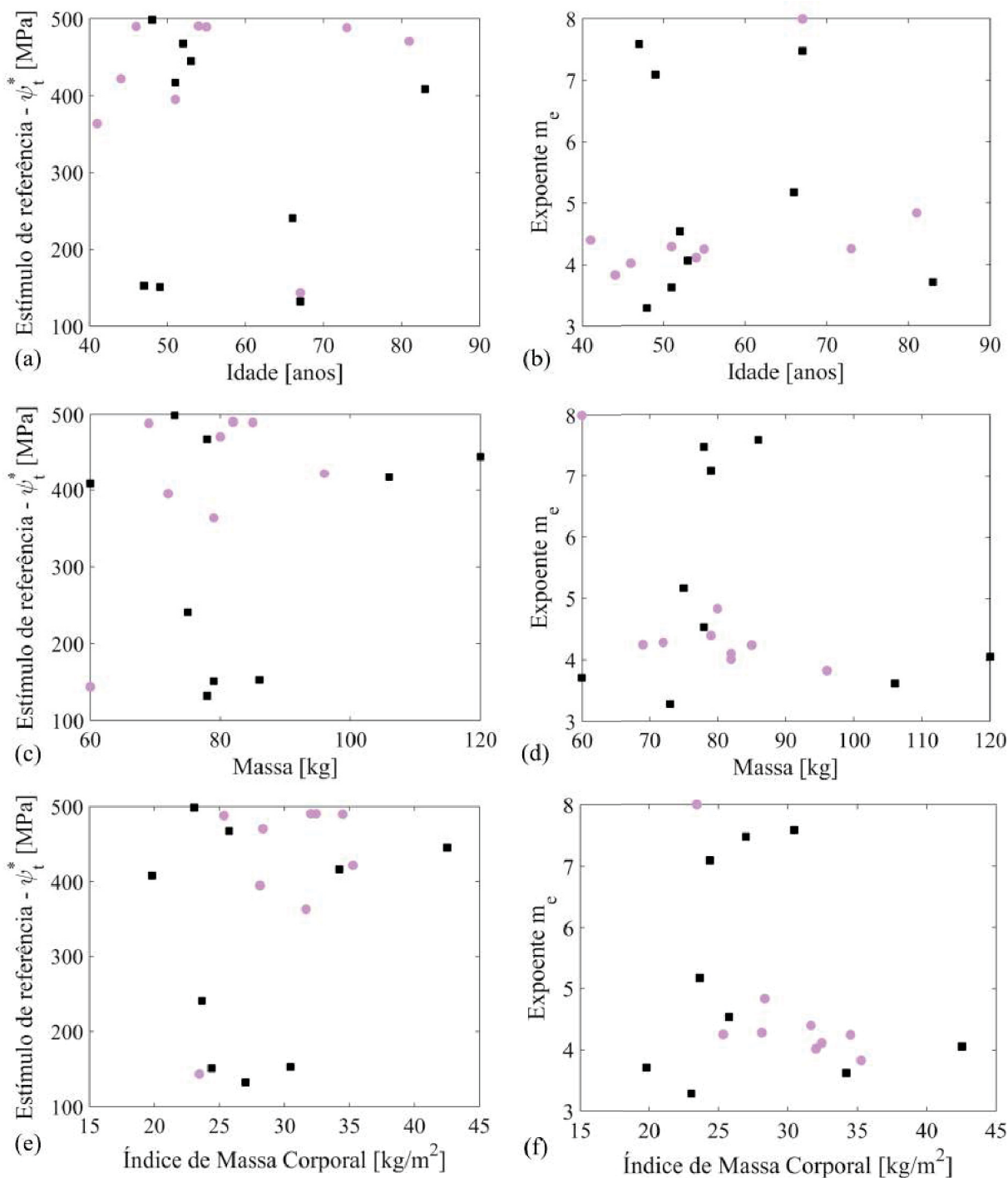
variações, as FIGURAS 47, 48 e 49 apresentam, para cada um dos indivíduos, os pontos obtidos, via critério de preenchimento ou mesmo projeto de experimentos, que apresentam *DRD* igual ou menor a 1% quando comparados ao melhor ponto obtido na metodologia.

A partir das FIGURAS 47, 48 e 49, nota-se que uma grande parte dos pontos obtidos com a metodologia proposta neste estudo apresentam pouca diferença em relação ao melhor ponto, além de que tais pontos estão distribuídos em uma região considerável do espaço viável. Outro fator a ser analisado é a tendência nas coordenadas dos melhores pontos. Essa região de baixos valores de *DRD* apresentam uma tendência de aproximação a uma hipérbole. Desta forma, a FIGURA 50 apresenta a distribuição dos melhores pontos obtidos em relação a cada faixa etária, para homens e mulheres. Sendo que o número que acompanha a letra M ou H indica a faixa etária correspondente. O número 4 refere-se a idade entre 40 e 49 anos, o número 5 entre 50 e 59 e o número 6 para acima de 60 anos. Além disso, na FIGURA 51, pode-se observar a distribuição para todos os indivíduos participantes somente com distinção entre homens e mulheres. Para cada uma das distribuições é apresentada, também, uma curva de tendência, que é dada na forma

$$m_e = A\psi_t^{*-e} \quad (6.2)$$

Os coeficientes *A* e *e* de cada uma das curvas são apresentados na TABELA 12. Ainda nesta TABELA podem ser encontrados os valores de coeficiente de determinação R^2 , que é uma medida descritiva da qualidade do ajuste obtido. O valor de R^2 varia entre 0 e 1, de tal forma que quanto

FIGURA 46 – VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS ψ_t^* E m_e PARA TODOS OS INDIVÍDUOS DE ACORDO COM A IDADE, MASSA CORPORAL E IMC.



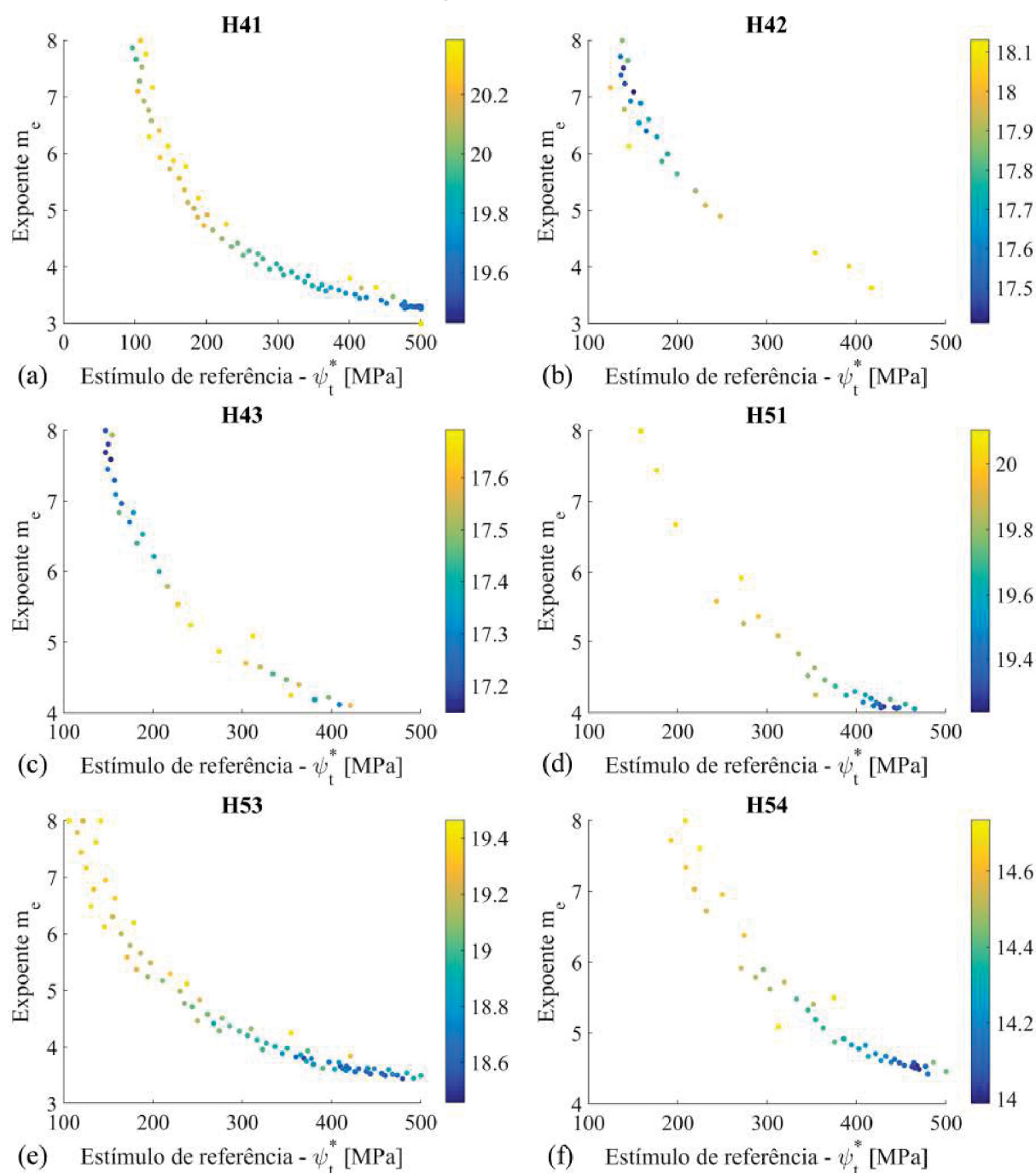
FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Os quadrados e os círculos referem-se aos homens e mulheres, respectivamente. Os gráficos representam, para cada indivíduo os valores de (a) ψ_t^* e idade; (b) m_e e idade; (c) ψ_t^* e massa corporal; (d) m_e e massa corporal; (e) ψ_t^* e IMC e (f) m_e e IMC.

mais próximo de 1, melhor é o ajuste.

Segundo o trabalho apresentado por Wang *et al.* (2010), o intervalo de valores atribuídos para o expoente m_e foi obtido através de dados experimentais. Os dados sugerem que o expoente

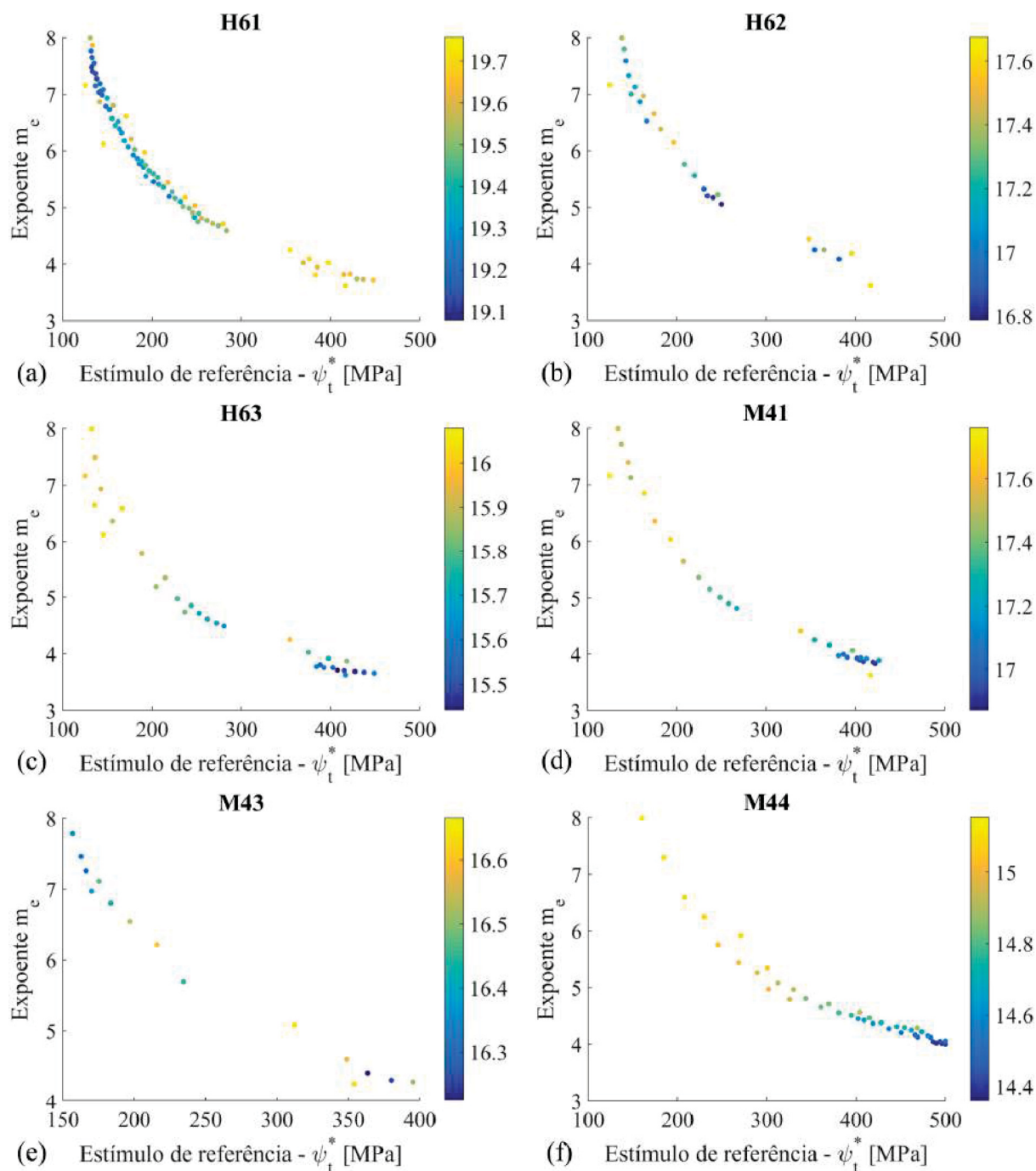
FIGURA 47 – PONTOS OBTIDOS ATRAVÉS DA METODOLOGIA QUE APRESENTAM *DRD* IGUAL OU MENOR A 1% QUANDO COMPARADOS AO MELHOR PONTO OBTIDO.



FONTE: A autora (2019).

m_e varie de acordo com o tipo de atividade. No caso dos indivíduos coletados e simulados no corrente estudo, os quais estão classificados como sedentários ou ligeiramente ativos, devido a idade e o perfil do grupo de indivíduos selecionado, a provável atividade que pode estar sendo regularmente realizada é a de caminhar. Segundo Wang *et al.* (2010), para o exercício de caminhada, o valor adequado para o parâmetro m_e seria em torno de 4. De acordo com as FIGURAS 47, 48 e 49 para $m_e = 4$, tem-se uma alta intensidade para o segundo parâmetro ψ_t^* .

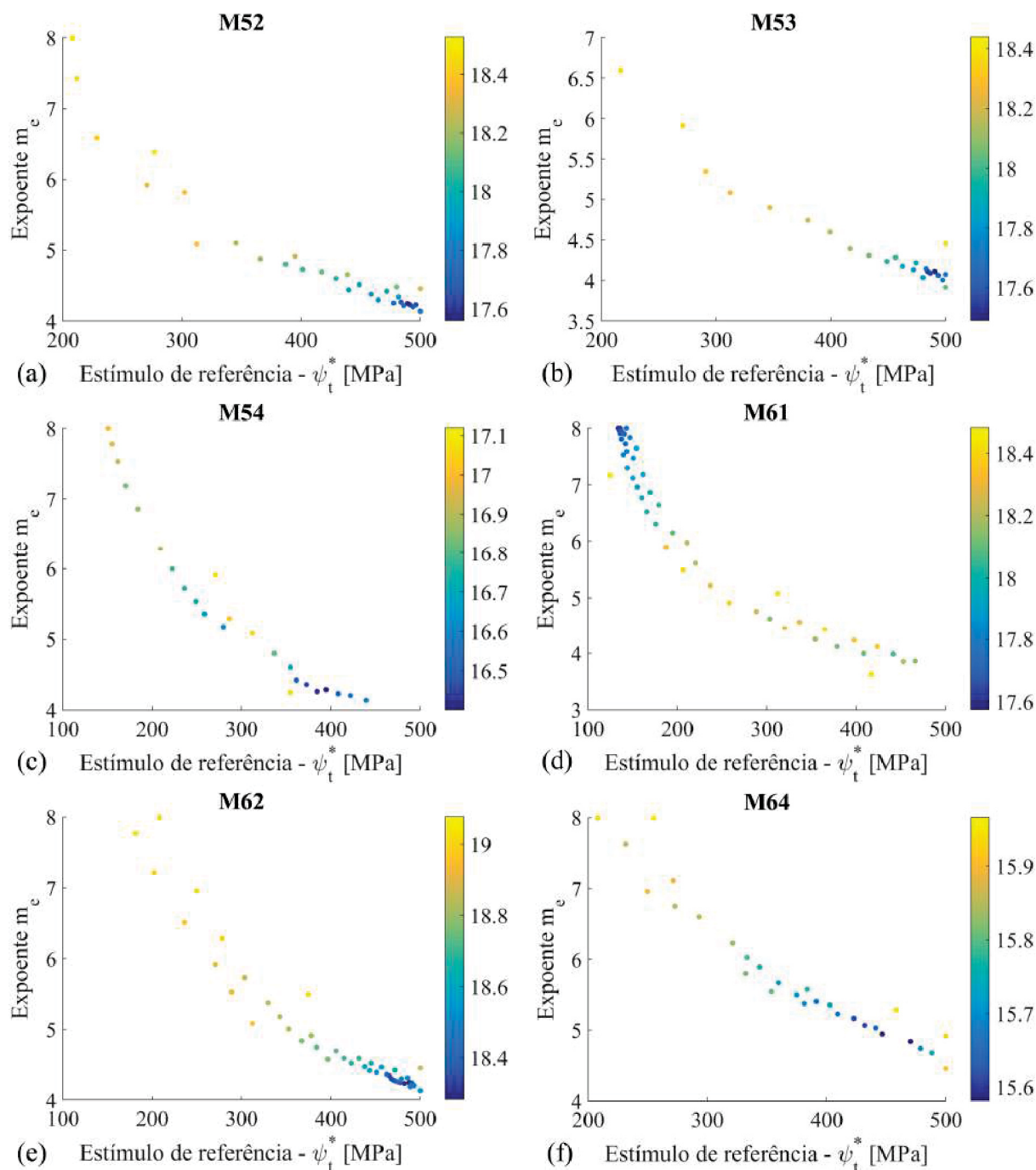
FIGURA 48 – PONTOS OBTIDOS ATRAVÉS DA METODOLOGIA QUE APRESENTAM *DRD* IGUAL OU MENOR A 1% QUANDO COMPARADOS AO MELHOR PONTO OBTIDO.



FONTE: A autora (2019).

Conforme mencionado, para todos os indivíduos há uma grande quantidade de pontos que apresentam uma diferença da medida *DRD* inferior a 1% quando comparada à *DRD* obtida para o melhor ponto, de acordo com as FIGURAS 47, 48 e 49. A partir disso, é importante apontar alguns dos fatores que interferem diretamente em todo o processo apresentado na metodologia criada. São eles:

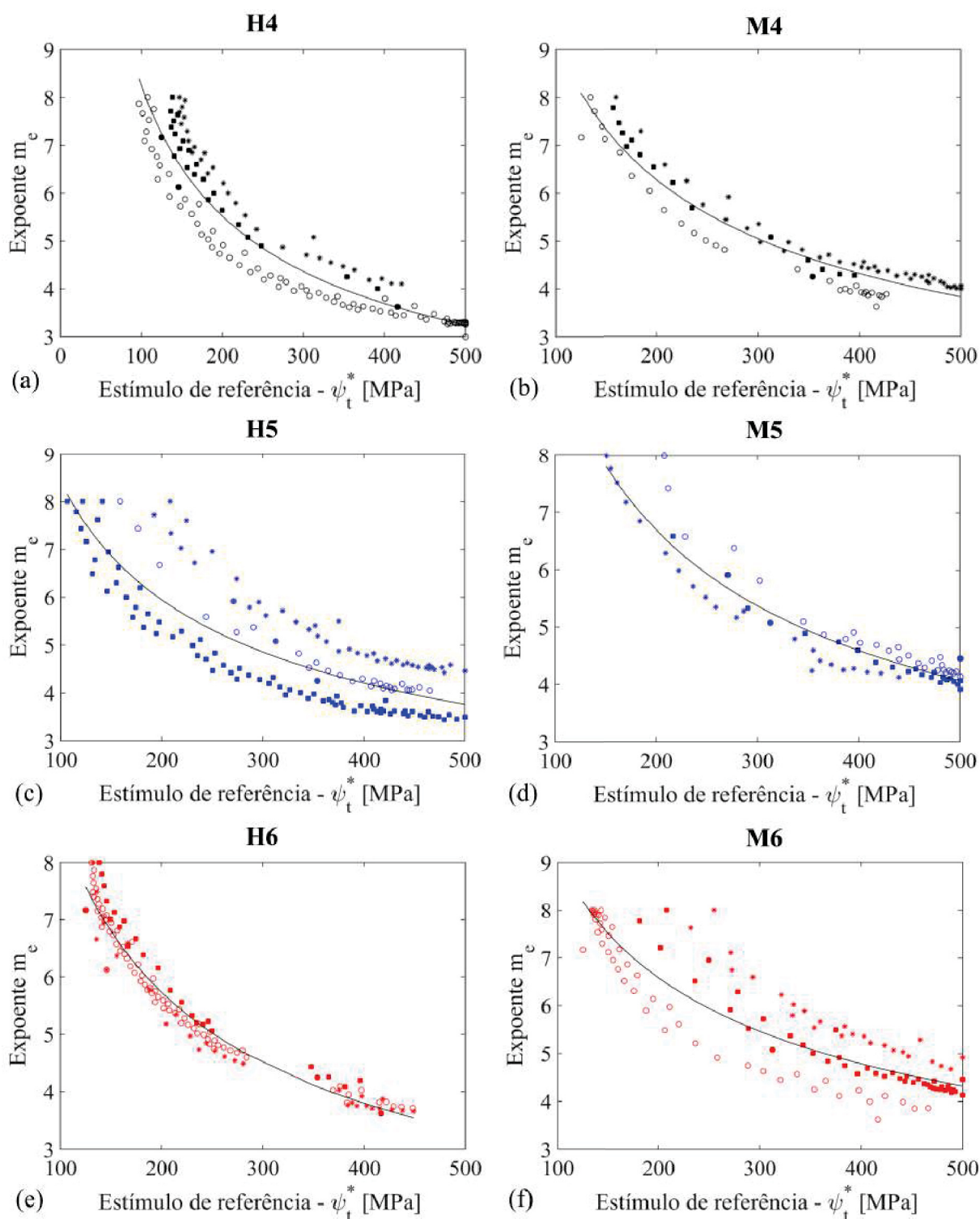
FIGURA 49 – PONTOS OBTIDOS ATRAVÉS DA METODOLOGIA QUE APRESENTAM *DRD* IGUAL OU MENOR A 1% QUANDO COMPARADOS AO MELHOR PONTO OBTIDO.



FONTE: A autora (2019).

- (a) a construção do modelo sólido do fêmur é realizada utilizando o *software* Invesalious. Na construção do sólido foi utilizado o filtro, denominado pelo *software*, *osso*. Conforme relatado anteriormente, o intervalo dos valores de Hounsfield para esse filtro é de consideravelmente grande. Desta forma, o contorno do fêmur acaba ultrapassando um pouco os limites do osso na tomografia. Para auxiliar na correção foi utilizado uma escala de 95% nos eixos x e y;

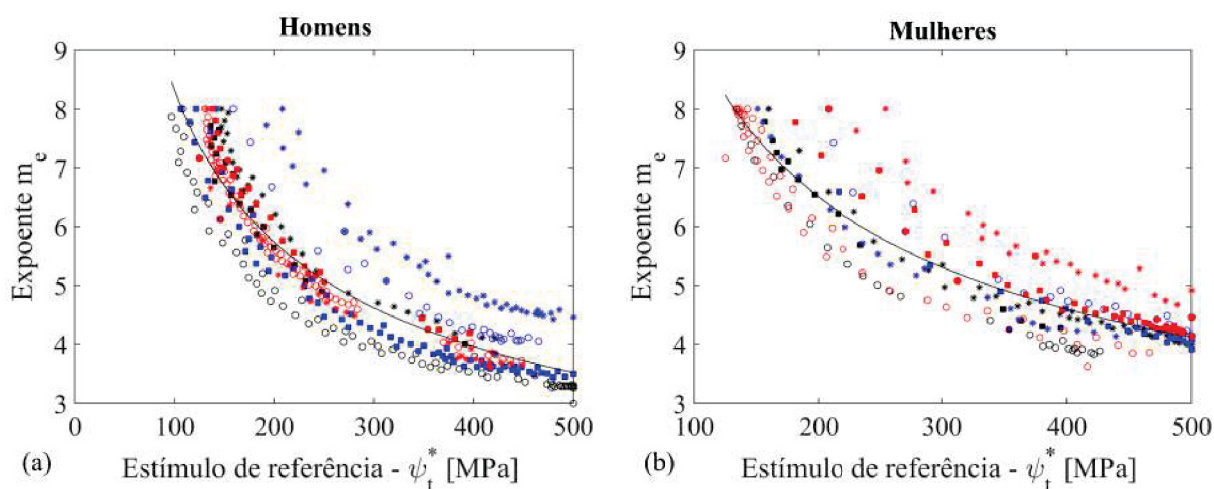
FIGURA 50 – CURVA DE TENDÊNCIA POR FAIXA ETÁRIA DOS PONTOS OBTIDOS ATRAVÉS DA METODOLOGIA QUE APRESENTAM *DRD* IGUAL OU MENOR A 1% QUANDO COMPARADOS AO MELHOR PONTO OBTIDO.



FONTE: A autora (2019).

(b) a calibração da TC foi realizada utilizando dados da bibliografia. Como o estudo é quantitativo e sensível, o ideal seria a utilização de um “fantoma”. Entretanto, conforme descrito

FIGURA 51 – CURVA DE TENDÊNCIA DOS PONTOS OBTIDOS ATRAVÉS DA METODOLOGIA QUE APRESENTAM *DRD* IGUAL OU MENOR A 1% QUANDO COMPARADOS AO MELHOR PONTO OBTIDO PARA MULHERES E HOMENS.



FONTE: A autora (2019).

TABELA 12 – COEFICIENTES DE CADA UMA DAS CURVA DE TENDÊNCIA E SEU RESPECTIVO R^2

Classificação	Figura correspondente	A	e	R^2
H4	FIGURA 50a	118,64	0,579	0,905
H5	FIGURA 50c	83,63	0,499	0,698
H6	FIGURA 50e	132,73	0,593	0,968
H	FIGURA 51a	97,22	0,534	0,842
M4	FIGURA 50b	109,15	0,539	0,912
M5	FIGURA 50d	119,07	0,543	0,910
M6	FIGURA 50f	75,40	0,460	0,795
M	FIGURA 51b	92,06	0,500	0,834

Nota – FONTE: A autora (2019).

anteriormente, essa não foi uma alternativa possível de ser realizada;

- (c) recuperação da distribuição de densidades da TC. Este processo é realizado a partir do mapeamento de todos os pixels que pertencem ao osso a ser recuperado, sendo realizado no *software* Bonemat. Em algumas partes do modelo recuperado, o pixel do contorno ou das regiões de transição, que possui um formato retangular, não representa adequadamente o formato do sólido obtido. Além disso, o pixel que está na região de contorno pode representar diferentes materiais, onde a propriedade atribuída ao mesmo é determinada a partir de uma média ponderada dos materiais que o compõe, sendo este o valor que é utilizado para a atribuição ao elemento finito. Quando os elementos da malha são maiores que os pixels, realiza-se uma média ponderada entre os pixels que o compõe. Devido a esse problema, o contorno do fêmur recuperado, bem como a região de transição na diáfise entre tecidos cortical e trabecular, acabam recebendo valores médios, resultando em regiões onde a *DRD* elementar é amplificada. Ainda na recuperação de densidades,

neste estudo foi utilizado o *software* Bonemat, o qual necessita que o usuário posicione o modelo de elementos finitos sobre o exame de TC. Este posicionamento é dependente do usuário, o que pode levar a um resultado não tão próximo ao real;

- (d) da mesma forma que a distribuição de densidade no tecido ósseo é única para cada indivíduo, o carregamento também segue a mesma linha. Cada pessoa possui uma área de aplicação de carregamentos, uma intensidade e uma orientação. E esses parâmetros ainda variam de acordo com o tipo de atividade exercida. Na literatura os dados a respeito desta informação ainda são muito pouco confiáveis, devido à grande dificuldade de aquisição desse tipo de informação. O carregamento proposto neste trabalho considera somente os esforços realizados em um tipo de atividade, uma caminhada. Vale ressaltar também que além de ser considerado apenas uma atividade, não são considerados todos os músculos envolvidos nesta atividade e
- (e) o modelo de remodelação utilizado é o de Stanford (JACOBS, 1994) que considera o tecido ósseo com comportamento isotrópico e não considera as interações celulares existentes. Possivelmente, a utilização de modelos mais complexos possibilitem uma melhoria dos resultados apresentados no estudo.

A partir de todos os pontos apresentados, pode-se notar que há diversos fatores envolvidos na definição dos melhores pontos para cada indivíduo. Assim, é possível que uma melhoria nos processos de aquisição e tratamento dos dados possa trazer grandes melhorias nesse resultado de caracterização. Apesar disso, pode-se notar, que há uma melhoria significativa na caracterização do campo de densidades da TC quando comparado com o resultado da referência (FIGURA 44b). O resultado da referência somente foi apresentado para o indivíduo M54 já que os parâmetros são constantes e iriam apresentar um resultado similar para os outros indivíduos.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste Capítulo são apresentadas as conclusões obtidas com o desenvolvimento deste trabalho e algumas sugestões para trabalhos futuros.

7.1 Conclusões

Esta seção é dividida em duas partes. A primeira apresenta as conclusões obtidas com as modificações propostas para auxiliar na obtenção da unicidade do modelo de remodelação óssea de Stanford. A segunda, refere-se às conclusões em relação à aplicação e validação da metodologia para caracterização dos parâmetros de modelos de remodelação óssea utilizando metamodelagem e dados clínicos, proposta principal deste trabalho.

7.1.1 Unicidade do modelo de remodelação óssea de Stanford

O presente estudo teve como um dos objetivos específicos a análise da não unicidade de respostas do modelo de remodelação óssea de Stanford (JACOBS, 1994) e a implementação de modificações no modelo que conduzam à obtenção de uma solução única.

Como pode ser visto, a utilização da abordagem original resulta na obtenção de diferentes soluções para ambos os modelos tridimensionais, sendo claramente dependentes da distribuição inicial de densidades. A partir dos resultados apresentados e conforme Martínez-Reina *et al.* (2016), a remoção da zona morta, do modelo de remodelação, diminui, mas não resolve completamente o problema da unicidade de soluções. O padrão de *checkerboard*, a inconsistência dos expoentes das equações do estímulo e do módulo de elasticidade e a descontinuidade de algumas variáveis também atuam de forma a amplificar o problema.

A utilização do conceito de zona morta, como posto na maioria dos trabalhos envolvendo modelos de remodelação, mostra-se mais como uma aproximação matemática do que um fenômeno mecanobiológico (MARTÍNEZ-REINA *et al.*, 2016). Como mostrado claramente na FIGURA 32, ao inicializar simulações com diferentes distribuições iniciais, a utilização da zona morta resulta na obtenção de diferentes soluções, contribuindo para a classificação do problema como mal-posto. O conceito de zona morta é descrito na forma de que atividades fisiológicas podem variar diária ou mensalmente e, mesmo assim, não gerar modificações significantes na quantidade de massa local. A partir de uma situação de equilíbrio, a utilização de um valor pequeno para a variável α , permite a manutenção do conceito, visto que estímulos muito próximos ao de referência não causam grandes variações na quantidade de massa local.

Com a suavização de tensões, neste trabalho via média nodal, visando o controle de *checkerboard*, a curva da taxa de remodelação óssea com α diferente de zero, a modificação do expoente na equação (5.5) e a utilização da equação cúbica para as variáveis com descontinuidade

é possível notar, claramente, que para ambos os modelos tridimensionais, a solução tende à unicidade, independente do ponto de partida.

7.1.2 Aplicação e validação da metodologia de caracterização dos parâmetros de remodelação proposta

O principal objetivo deste estudo foi a proposta de uma metodologia para caracterização dos parâmetros de modelos de remodelação óssea utilizando metamodelagem e dados clínicos.

A aplicação da metodologia de caracterização apresentou resultados distintos, utilizando a abordagem original do modelo de remodelação óssea de Stanford, para campos de densidades iniciais diferentes em um mesmo problema (FIGURA 41). Esse resultado foi obtido devido ao problema de remodelação não apresentar unicidade de resultados e não por limitações da metodologia. Desta forma, foram aplicadas todas as modificações propostas no modelo de remodelação e os resultados apresentaram unicidade (FIGURAS 43 e 44). Além disso, a metodologia obteve, como resultado, parâmetros para o modelo de remodelação que reduziram em mais de 60% o valor de *DRD* em relação à distribuição de densidades obtida via TC, quando comparado com os valores da simulação utilizando os parâmetros de referência propostos por Jacobs (1994) (TABELA 10). Com isso, pode-se afirmar que a metodologia é confiável matematicamente.

Vale ressaltar que a diferença entre os valores de *DRD* para os pontos das FIGURAS 47, 48, 49 são inferiores a 1%. E que esse valor é, provavelmente, inferior até mesmo aos erros referentes ao MEF. Portanto, devido a pouca variação no valor da *DRD* e a grande variação nos valores dos parâmetros é de suma importância que os fatores apontados na seção 6.3 deste trabalho, e que interferem diretamente na obtenção dos resultados, sejam implementados. Uma melhoria nos processos de aquisição e tratamento dos dados podem melhorar o resultado e torná-lo mais confiável. Além do mais, seria interessante realizar uma análise com um maior número de indivíduos e avaliar estatisticamente o resultado, para que maiores conclusões sobre as variações nos parâmetros sejam obtidas.

Por fim, pode-se afirmar que a metodologia apresentou resultados satisfatórios. Diminuindo efetivamente a diferença existente hoje nos modelos apresentados na literatura entre as distribuições de densidades numéricas e da tomografia. Além disso, permitiu visualizar as diferenças existente entre as distribuições clínicas, mostrando que, para uma análise mais detalhada, não é possível utilizar os mesmos parâmetros para todos os indivíduos.

7.2 Sugestões para trabalhos futuros

Como sugestões para trabalhos futuros, pode-se citar:

- (a) aplicar a metodologia aqui desenvolvida para outros modelos de remodelação óssea, como

por exemplo os de Doblaré e García (2002) e Mercuri (2013);

- (b) realizar modificações no carregamento proposto. Tanto na inserção de outros músculos, como na adoção de outros tipos de atividades, como subir escadas e sentar-se;
- (c) realizar a construção do modelo sólido do fêmur e a atribuição de densidades utilizando outros softwares, como o Mimics;
- (d) aplicar a metodologia para um maior número de indivíduos e realizar uma análise estatística, apontando, por exemplo, quais as variáveis do processo apresentam maior interferência em todo o processo, e
- (e) realizar análises para quantificar e controlar os erros relativos ao MEF.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, J. E. Quantitative computed tomography. **European Journal of Radiology**, v. 71, n. 3, p. 415 – 424, 2009.
- ADAMS, J. E.; MUGHAL, Z.; DAMILAKIS, J.; OFFIAH, A. C. Chapter 12 - radiology. In: GLORIEUX, F. H.; PETTIFOR, J. M.; JÜPPNER, H. (Ed.). **Pediatric Bone**. Second edition. San Diego: Academic Press, 2012. p. 277 – 307. ISBN 978-0-12-382040-2.
- ANDRADE-CAMPOS, A.; RAMOS, A.; SIMÕES, J. A. A model of bone adaptation as a topology optimization process with contact. **Journal of Biomedical Science and Engineering**, v. 5, p. 229–244, 2012.
- AU, S.; BECK, J. A new adaptive importance sampling scheme for reliability calculations. **Structural Safety**, v. 21, n. 2, p. 135 – 158, 1999.
- BAGGE, M. **Remodeling of bone structures**. 124 p. Tese (Doutorado) — Technical University of Denmark, Kongens Lyngby, 1999.
- BEAUPRÉ, G. S.; ORR, T. E.; CARTER, D. R. An approach for time dependent bone modeling and remodeling - application: A preliminary remodeling simulation. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 8, p. 662–670, 1990.
- BEAUPRÉ, G. S.; ORR, T. E.; CARTER, D. R. An approach for time dependent bone modeling and remodeling - theoretical development. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 8, p. 651–661, 1990.
- BIBB, R.; EGGBEER, D.; PATERSON, A. 2 - medical imaging. In: BIBB, R.; EGGBEER, D.; PATERSON, A. (Ed.). **Medical Modelling**. Second edition. Oxford: Woodhead Publishing, 2015. p. 7 – 34. ISBN 978-1-78242-300-3.
- BITSAKOS, C.; KERNER, J.; FISHER, I.; AMIS, A. A. The effect of muscle loading on the simulation of bone remodelling in the proximal femur. **Journal of Biomechanics**, v. 38, n. 1, p. 133 – 139, 2005. ISSN 0021-9290.
- BOSCHIN, L. C.; ALENCAR, P. G. C. Avaliação radiográfica após seguimento a longo prazo. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 42, p. 290 – 296, 2007.
- BOYLE, C.; KIM, I. Y. Three-dimensional micro-level computational study of Wolff's law via trabecular bone remodeling in the human proximal femur using design space topology optimization. **Journal of Biomechanics**, v. 44, n. 5, p. 935 – 942, 2011.
- BRAND, R. A. Biographical sketch Julius Wolff, 1836–1902. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 468, p. 1047–1049, 2010.
- BUCKWALTER, J. A.; GLIMCHER, M. J.; COOPER, R. R.; RECKER, R. Bone biology. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 77, p. 1256–1275, 1995.
- BUENZLI, P. R.; PIVONKA, P.; GARDINER, B. S.; SMITH, D. W. Modelling the anabolic response of bone using a cell population model. **Journal of Theoretical Biology**, v. 307, p. 42 – 52, 2012.

CAIMI, A.; CASAROLI, G. **Generation of a patient specific predictor for osteoporotic risk of fracture of the femoral neck**. 132 p. Tese (Doutorado) — Politecnico di Milano, Milão, 2013.

CANN, C.; GENANT, H.; KOLB, F.; ETTINGER, B. Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. **Bone**, v. 6, n. 1, p. 1 – 7, 1985.

CANN, C. E.; GENANT, H. K. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. **Journal of Computer Assisted Tomography**, v. 4, n. 4, p. 493 – 500, 1980.

CARTER, D. R. Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. **Calcified Tissue International**, v. 36, p. S19–S24, 1984.

CAVALCANTI, M. G. P.; SALES, M. A. O. **Diagnóstico por imagem da face**. 2. ed. São Paulo: Santos, 2012.

CAVAZZUTI, M. **Optimization methods: From theory to design**. 1. ed. Berlin: Springer-Verlag, 2013.

CHEN-CHARPENTIER, B. M.; DIAKITE, I. A mathematical model of bone remodeling with delays. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, v. 291, p. 76 – 84, 2016.

CHEN, G.; PETTET, G.; PEARCY, M.; MCELWAIN, D. Comparison of two numerical approaches for bone remodelling. **Medical Engineering & Physics**, v. 29, n. 1, p. 134 – 139, 2007. ISSN 1350-4533.

CHEN, G. *et al.* A new approach for assigning bone material properties from CT images into finite element models. **Journal of Biomechanics**, v. 43, n. 5, p. 1011 – 1015, 2010.

COLLOCA, M.; BLANCHARD, R.; HELLMICH, C.; ITO, K.; RIETBERGEN, B. van. A multiscale analytical approach for bone remodeling simulations: Linking scales from collagen to trabeculae. **Bone**, v. 64, p. 303 – 313, 2014.

COOMBS, D. *et al.* Simulation of lumbar spine biomechanics using Abaqus. **Simulia Customer Conference**, p. 1–14, 2011.

COWIN, S. C. The relationship between the elasticity tensor and the fabric tensor. **Journal of Mechanics Mechanics of Materials**, v. 4, p. 137–147, 1985.

COWIN, S. C.; HEGEDUS, D. H. Bone remodeling I: Theory of adaptive elasticity. **Elasticity**, v. 6, p. 313–326, 1976.

CYGANIK, L. *et al.* Prediction of Young's modulus of trabeculae in microscale using macro-scale's relationships between bone density and mechanical properties. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 36, p. 120 – 134, 2014.

CZUBACKI, R.; LEWIŃSKI, T. Topology optimization of spatial continuum structures: Made of nonhomogeneous material of cubic symmetry. **Journal of Mechanics of Materials and Structures**, v. 10, n. 4, p. 519–535, 2015.

DALLACOSTA, D. **Simulação tridimensional da remodelação óssea em torno de próteses de quadril**. 119 p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

DANIEL, A. L. **Um modelo mecanobiológico multiescala para o remodelamento ósseo.** 131 p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

DÍAZ, A.; SIGMUND, O. Checkerboard patterns in layout optimization. **Structural Optimization**, v. 10, n. 1, p. 40–45, Aug 1995. ISSN 1615-1488.

DICATI, G. W. O. **Análise comparativa entre os modelos de Stanford isotrópico e anisotrópico para remodelação óssea utilizando o método dos elementos finitos 2D e 3D.** 81 p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

DITLEVSEN, O.; OLESEN, R.; MOHR, G. Solution of a class of load combination problems by directional simulation. **Structural Safety**, v. 4, n. 2, p. 95 – 109, 1986.

DOBLARÉ, M.; GARCÍA, J. M. Application of an anisotropic bone-remodelling model based on a damage-repair theory to the analysis of the proximal femur before and after total hip replacement. **Journal of Biomechanics**, v. 34, n. 9, p. 1157 – 1170, 2001.

DOBLARÉ, M.; GARCÍA, J. M. Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory. **Journal of Biomechanics**, v. 35, n. 1, p. 1 – 17, 2002.

DOBLARÉ, M.; GARCÍA, J. M.; CEGOÑINO, J. Development of an internal bone remodelling theory and applications to some problems in orthopaedic biomechanics. **Meccanica**, v. 37, n. 4, p. 365–374, 2002.

DOBLARÉ, M.; GARCÍA, J. M.; GÓMEZ, M. J. Modelling bone tissue fracture and healing: A review. **Engineering Fracture Mechanics**, v. 71, p. 1809–1840, 2004.

DRAKE, R. L.; VOGL, W.; MITCHELL, A. W. M. **Anatomia para estudantes.** 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

DYN, N.; LEVIN, D.; RIPPA, S. Numerical procedures for surface fitting of scattered data by radial basis functions. **SIAM Journal of Scientific and Statistical Computing**, v. 7, p. 639–659, 1986.

ECHARD, B.; GAYTON, N.; LEMAITRE, M.; RELUN, R. A combined importance sampling and Kriging reliability method for small failure probabilities with time-demanding numerical models. **Reliability Engineering & System Safety**, v. 111, p. 232–240, 2013.

EMERSON, N. J. **Development of patient-specific CT-FE modelling of bone through validation using porcine femora.** 246 p. Tese (Doutorado) — University of Sheffield, Sheffield, 2012.

FERNÁNDEZ, J.; GARCÍA-AZNAR, J.; MARTÍNEZ, R.; NO, J. V. Numerical analysis of a strain-adaptive bone remodelling problem. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v. 199, n. 23, p. 1549 – 1557, 2010. ISSN 0045-7825.

FERREIRA, M. C. **Avaliação da espessura das tábuas ósseas alveolar vestibular e lingual dos maxilares por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico (cone beam).** Dissertação (Mestrado) — Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

FORRESTER, A. I. J.; SÓBESTER, A.; KEANE, A. J. **Engineering design via surrogate modelling: A practical guide.** 1. ed. Pondicherry, India: John Wiley & Sons, 2008.

- FRIEDMAN, J. H. Multivariate adaptive regressive splines. **The Annals of Statistics**, v. 19, p. 1–67, 1991.
- FROST, H. M.; VILLANUEVA, A. R.; JETT, S.; EYRING, E. Tetracycline-based analysis of bone remodelling in osteopetrosis. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 65, p. 203–217, 1969.
- GARCÍA, J. M.; DOBLARÉ, M.; CEGOÑINO, J. Bone remodelling simulation: A tool for implant design. **Computational Materials Science**, v. 25, n. 1–2, p. 100 – 114, 2002.
- GARIJO, N.; MARTÍNEZ, J.; GARCÍA-AZNAR, J.; PÉREZ, M. Computational evaluation of different numerical tools for the prediction of proximal femur loads from bone morphology. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v. 268, p. 437 – 450, 2014.
- GODA, I.; GANGHOFFER, J.-F.; CZARNECKI, S.; CZUBACKI, R.; WAWRUCH, P. Topology optimization of bone using cubic material design and evolutionary methods based on internal remodeling. **Mechanics Research Communications**, v. 95, p. 52 – 60, 2019. ISSN 0093-6413.
- GOVEIA, V. R. *et al.* Profile of hip arthroplasty patients in a teaching hospital. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 42, p. 106 – 110, 04 2015. ISSN 0100-6991.
- GRAAFF, K. M. V. D. **Anatomia humana**. 6. ed. [S.l.]: Editora Manole, 2003.
- GREENWALD, A. S.; HAYNES, D. W. Weight-bearing areas in the human hip joint. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 54, p. 157–163, 1972.
- GRIFFITH, J. F.; GENANT, H. K. Bone mass and architecture determination: State of the art. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 22, n. 5, p. 737 – 764, 2008.
- GUBAUA, J. E. **Análise da influência da rigidez do material no processo de remodelação óssea em torno de próteses femorais**. 163 p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.
- HALL, S. J. S. J. Book; Book/Illustrated. **Basic biomechanics**. International ed., 5th ed. [S.l.]: Boston ; London : McGraw-Hill, 2007. ISBN 9780071260411 (pbk.).
- HAMBLI, R.; KATERCHI, H.; BENHAMOU, C.-L. Multiscale methodology for bone remodelling simulation using coupled finite element and neural network computation. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, v. 10, p. 133–145, 2011.
- HARRIGAN, T. P.; HAMILTON, J. J. Necessary and sufficient conditions for global stability and uniqueness in finite element simulations of adaptive bone remodeling. **International Journal of Solids and Structures**, v. 31, n. 1, p. 97 – 107, 1994. ISSN 0020-7683.
- HARRIGAN, T. P.; MANN, R. W. Characterization of microstructural anisotropy in orthotropic materials using a second rank tensor. **Journal of Mechanics of Materials**, v. 19, p. 761–767, 1984.
- HAZELWOOD, S. J.; MARTIN, R. B.; RASHID, M. M.; RODRIGO, J. J. A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload. **Journal of Biomechanics**, v. 34, p. 299–308, 2001.

HELLER, M. *et al.* Determination of muscle loading at the hip joint for use in pre-clinical testing. **Journal of Biomechanics**, v. 38, n. 5, p. 1155 – 1163, 2005.

HELLMICH, C.; BARTHÉLÉMY, J. F.; DORMIEUX, L. Mineral–collagen interactions in elasticity of bone ultrastructure – a continuum micromechanics approach. **European Journal of Mechanics - A/Solids**, v. 23, n. 5, p. 783 – 810, 2004.

HELLMICH, C.; ULM, F. J.; DORMIEUX, L. Can the diverse elastic properties of trabecular and cortical bone be attributed to only a few tissue-independent phase properties and their interactions? **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, v. 2, p. 219 – 238, 2004. ISSN 1617-7940.

HEYLAND, M. *et al.* Selecting boundary conditions in physiological strain analysis of the femur: Balanced loads, inertia relief method and follower load. **Medical Engineering & Physics**, v. 37, n. 12, p. 1180 – 1185, 2015.

HOLZWARTH, U.; COTOGNO, G. Total hip arthroplasty: State of the art, challenges and prospects. **Joint Research Centre - Institute for Health and Customer Protection**, Italy, 2012.

HUISKES, R. *et al.* Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. **Journal of Biomechanics**, v. 20, p. 1135–1150, 1987.

HUISKES, R.; WEINANS, H.; RIETBERGEN, B. van. The relationship between stress shielding and bone resorption around total hip stems and the effects of flexible materials. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 274, p. 124–134, 1992.

JACOBS, C. R. **Numerical simulation of bone adaptation to mechanical loading**. 229 p. Tese (Doutorado) — Stanford University, Palo Alto, 1994.

JACOBS, C. R.; LEVENSTON, M. E.; BEAUPRÉ, G. S.; SIMO, J. C.; CARTER, D. R. Numerical instabilities in bone remodeling simulations: The advantages of a node-based finite element approach. **Journal of Biomechanics**, v. 28, n. 4, p. 449–459, 1995. ISSN 0021-9290.

JACOBS, C. R.; SIMO, J. C.; BEAUPRÉ, G. S.; CARTER, D. R. Adaptive bone remodeling incorporating simultaneous density and anisotropy considerations. **Journal of Biomechanics**, v. 30, n. 6, p. 603 – 613, 1997.

JANG, I. G.; KIM, I. Y. Computational study of Wolff's law with trabecular architecture in the human proximal femur using topology optimization. **Journal of Biomechanics**, v. 41, n. 11, p. 2353 – 2361, 2008.

JANG, I. G.; KIM, I. Y. Computational simulation of simultaneous cortical and trabecular bone change in human proximal femur during bone remodeling. **Journal of Biomechanics**, v. 43, n. 2, p. 294 – 301, 2010.

JIN, R.; CHEN, W.; SIMPSON, T. W. Comparative studies of metamodeling techniques under multiple modeling criteria. **Structural and Multidisciplinary Optimization**, v. 23, p. 1–13, 2001.

JOG, C. S.; HABER, R. B. Stability of finite element models for distributed-parameter optimization and topology design. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v. 130, n. 3, p. 203 – 226, 1996. ISSN 0045-7825.

JOHNSON, M.; MOORE, L.; YLVISAKER, D. Minimax and maximin distance designs. **Journal of Statistical Planning and Inference**, v. 26, n. 2, p. 131 – 148, 1990.

JONES, D. R. A taxonomy of global optimization methods based on response surfaces. **Journal of Global Optimization**, v. 21, p. 345–383, 2001.

JONES, D. R.; SCHONLAU, M.; WELCH, W. J. Efficient global optimization of expensive black-box functions. **Journal of Global Optimization**, v. 13, n. 4, p. 455–492, 1998.

JOVANOVIĆ, J. D.; JOVANOVIĆ, M. L. Finite element modeling of the vertebra with geometry and material properties retrieved from CT-scan data. **Mechanical Engineering**, v. 8, n. 1, p. 19 – 26, 2010.

JÚNIOR, P. R. C. **Otimização multidisciplinar em projeto de asas flexíveis utilizando metamodelos**. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2013.

KALAGNANAM, J. R.; DIWEKAR, U. M. An efficient sampling technique for off-line quality control. **Technometrics**, v. 39, p. 308–319, 1997.

KALENDER, W. A. A phantom for standarization and quality control in spinal bone mineral measurements by QCT and DXA: Design considerations and specifications. **Medical Physics**, American Association of Physicists in Medicine, v. 19, n. 3, p. 583–586, 1992.

KALENDER, W. A. *et al.* The European Spine Phantom — a tool for standardization and quality control in spinal bone mineral measurements by DXA and QCT. **European Journal of Radiology**, v. 20, n. 2, p. 83 – 92, 1995.

KALRA, A. Chapter 9 - developing fe human models from medical images. In: YANG, K.-H. (Ed.). **Basic Finite Element Method as Applied to Injury Biomechanics**. [S.l.]: Academic Press, 2018. p. 389 – 415. ISBN 978-0-12-809831-8.

KLARBRING, A.; TORSTENFELT, B. Lazy zone bone remodeling theory and its relation to topology optimization. **Annals of Solid and Structural Mechanics**, v. 4, n. 1, p. 25–32, Dec 2012. ISSN 1867-6944.

KOWALCZYK, P. Simulation of orthotropic microstructure remodelling of cancellous bone. **Journal of Biomechanics**, v. 43, n. 3, p. 563 – 569, 2010. ISSN 0021-9290.

LAZ, P. J.; STOWE, J. Q.; BALDWIN, M. A.; PETRELLA, A. J.; RULLKOETTER, P. J. Incorporating uncertainty in mechanical properties for finite element-based evaluation of bone mechanics. **Journal of Biomechanics**, v. 40, n. 13, p. 2831 – 2836, 2007.

LEMAIRE, V.; TOBIN, F. L.; GRELLER, L. D.; CHO, C. R.; SUVA, L. J. Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. **Journal of Theoretical Biology**, v. 229, n. 3, p. 293 – 309, 2004.

LEMAITRE, J. **A course on damage mechanics**. 2. ed. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 1996.

- LEREBOURS, C.; BUENZLI, P. R.; SCHEINER, S.; PIVONKA, P. A multiscale mechanobiological model of bone remodelling predicts site-specific bone loss in the femur during osteoporosis and mechanical disuse. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, v. 15, n. 1, p. 43–67, 2016. ISSN 1617-7940.
- LEV, M.; GONZALEZ, R. 17 - ct angiography and ct perfusion imaging. In: TOGA, A. W.; MAZZIOTTA, J. C. (Ed.). **Brain Mapping: The Methods**. Second edition. San Diego: Academic Press, 2002. p. 427 – 484. ISBN 978-0-12-693019-1.
- LI, J. *et al.* A mathematical model for simulating the bone remodeling process under mechanical stimulus. **Dental Materials**, v. 23, p. 1073–1078, 2007.
- LOPHAVEN, S. N.; NIELSEN, H. B.; SØNDERGAARD, J. Dace - a Matlab Kriging toolbox - version 2.0. **Informatics and Mathematical Modelling**, v. 1, p. 409–423, 2002.
- LUO, S. *et al.* Validation of material algorithms for femur remodelling using medical image data. **Applied Bionics and Biomechanics**, v. 2017, p. 10 páginas, 2017.
- MARANGALOU, J. H.; ITO, K.; CATALDI, M.; TADDEI, F.; RIETBERGEN, B. van. A novel approach to estimate trabecular bone anisotropy using a database approach. **Journal of Biomechanics**, v. 46, n. 14, p. 2356 – 2362, 2013.
- MAROM, S. A.; LINDEN, M. J. Computer aided stress analysis of long bones utilizing computed tomography. **Journal of Biomechanics**, v. 23, n. 5, p. 399 – 404, 1990.
- MARTELLI, S.; PIVONKA, P.; EBELING, P. R. Femoral shaft strains during daily activities: Implications for atypical femoral fractures. **Clinical Biomechanics**, v. 29, n. 8, p. 869 – 876, 2014.
- MARTÍNEZ-REINA, J.; OJEDA, J.; MAYO, J. On the use of bone remodelling models to estimate the density distribution of bones. uniqueness of the solution. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. 1 – 17, 2016.
- MARTINI, F. H.; TIMMONS, M. J.; TALLITCH, R. B. **Anatomia humana**. 7. ed. [S.l.]: Pearson Addison Wesley, 2012.
- MATSUO, K.; IRIE, N. Osteoclast–osteoblast communication. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 473, p. 201–209, 2008.
- MCCOLLOUGH, C. H. *et al.* The phantom portion of the American College of Radiology computed tomography accreditation program: Practical tips, artifact examples, and pitfalls to avoid. **Medical Physics**, Wiley Online Library, v. 31, n. 9, p. 2423–2442, 9 2004.
- McKAY, M. D.; BECKMAN, R. J.; CONOVER, W. J. A comparison of three methods for selecting values of input variables in the analysis of output from a computer code. **Technometrics**, v. 21, p. 239–245, 1979.
- McNAMARA, L. M.; PRENDERGAST, P. J. Bone remodelling algorithms incorporating both strain and microdamage stimuli. **Journal of Biomechanics**, v. 40, n. 6, p. 1381 – 1391, 2007.
- MERCURI, E. G. F. **Modelagem multiescala de tecidos mineralizados considerando a micromecânica da dinâmica celular**. 135 p. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

- MILÁN, N. G. **Bone remodeling simulation: Challenges, problems and applications**. 201 p. Tese (Doutorado) — Universidad de Zaragoza, Zaragoza, 2016.
- MOHAGHEGH, K.; PÉREZ, M.; GARCÍA-AZNAR, J. Accelerating numerical simulations of strain-adaptive bone remodeling predictions. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v. 273, p. 255 – 272, 2014.
- MORRIS, M. D.; MITCHELL, T. J. Exploratory designs for computational experiments. **Journal of Statistical Planning and Inference**, v. 43, n. 3, p. 381 – 402, 1995.
- MULVIHILL, B. M.; PRENDERGAST, P. J. Mechanobiological regulation of the remodelling cycle in trabecular bone and possible biomechanical pathways for osteoporosis. **Clinical Biomechanics**, v. 25, n. 5, p. 491 – 498, 2010.
- MYERS, R. H.; MONTGOMERY, D. **Response Surface Metodology - Process and product optimization using designed experiments**. 3. ed. Toronto: John Wiley & Sons, 2009.
- NEUERT, M. A.; DUNNING, C. E. Determination of remodeling parameters for a strain-adaptive finite element model of the distal ulna. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine**, v. 227, n. 9, p. 994–1001, 2013.
- NORITOMI, P. Y. **Desenvolvimento de um programa base em elementos de contorno para aplicações a análises mecânicas tridimensionais em bioengenharia**. 158 p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2000.
- OWEN, A. B. Orthogonal arrays for computer experiments, integration and visualization. **Statistica Sinica**, v. 2, p. 439–452, 1992.
- PAPADRAKAKIS, M.; LAGAROS, N. D.; TSOMPANAKIS, Y. Structural optimization using evolution strategies and neural networks. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v. 156, n. 1, p. 309 – 333, 1998.
- PARR, W.; CHAMOLI, U.; JONES, A.; WALSH, W.; WROE, S. Finite element micro-modelling of a human ankle bone reveals the importance of the trabecular network to mechanical performance: New methods for the generation and comparison of 3d models. **Journal of Biomechanics**, v. 46, n. 1, p. 200 – 205, 2013. ISSN 0021-9290.
- PASSOS, A. G. dos. **Otimização global eficiente aplicada a projetos de laminados de rigidez variável**. 111 p. Dissertação (Mestrado) — Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2016.
- PASTRAMA, M.-I.; SCHEINER, S.; PIVONKA, P.; HELLMICH, C. A mathematical multiscale model of bone remodeling, accounting for pore space-specific mechanosensation. **Bone**, v. 107, p. 208 – 221, 2018. ISSN 8756-3282.
- PENG, L.; BAI, J.; ZENG, X.; ZHOU, Y. Comparison of isotropic and orthotropic material property assignments on femoral finite element models under two loading conditions. **Medical Engineering & Physics**, v. 28, n. 3, p. 227 – 233, 2006. ISSN 1350-4533.
- PÉREZ, M.; FORNELLS, P.; DOBLARÉ, M.; GARCÍA-AZNAR, J. Comparative analysis of bone remodelling models with respect to computerised tomography-based finite element models of bone. **Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering**, Taylor & Francis, v. 13, n. 1, p. 71–80, 2010. PMID: 19697182.

PÉREZ, M.; SERAL-GARCÍA, B. A finite element analysis of the vibration behaviour of a cementless hip system. **Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering**, Taylor & Francis, v. 16, n. 9, p. 1022–1031, 2013.

PÉREZ, M.; VENDITTOLI, P.; LAVIGNE, M.; NO, N. N. Bone remodeling in the resurfaced femoral head: Effect of cement mantle thickness and interface characteristics. **Medical Engineering & Physics**, v. 36, n. 2, p. 185 – 195, 2014. ISSN 1350-4533.

PETTERMANN, H. E.; REITER, T. J.; RAMMERSTORFER, F. G. Computational simulation of internal bone remodeling. **Elasticity**, v. 4, p. 295–323, 1997.

PIVONKA, P. *et al.* Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study. **Bone**, v. 43, n. 2, p. 249 – 263, 2008.

PRENDERGAST, P. J. Combining mechanoregulation algorithms for bone remodelling and tissue differentiation. **Bioengineering Modeling and Computer Simulation**, p. 238–248, 2007.

PROFF, P.; RÖMER, P. The molecular mechanism behind bone remodelling: A review. **Clinical Oral Investigations**, v. 13, p. 355–362, 2009.

ROESLER, C. R. de M. **Adaptação mecânica do osso em torno de implantes ortopédicos**. 204 p. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

ROUSTANT, O.; GINSBOURGER, D.; DEVILLE, Y. DiceKriging, DiceOptim: Two R packages for the analysis of computer experiments by Kriging-based metamodeling and optimization. **Journal of Statistical Software**, v. 51, p. 1–55, 2012.

RÜBERG, T. **Computer simulation of adaptive bone remodeling**. 108 p. Tese (Doutorado) — Centro Politécnico Superior Zaragoza, Zaragoza, 2003.

RUNGSİYAKULL, C.; LI, Q.; SUN, G.; LI, W.; SWAIN, M. V. Surface morphology optimization for osseointegration of coated implants. **Biomaterials**, v. 31, n. 27, p. 7196 – 7204, 2010. ISSN 0142-9612.

SACKS, J.; WELCH, W. J.; MITCHELL, T. J.; WYNN, H. P. Design and analysis of computer experiments. **Statistical Science**, v. 4, p. 409–423, 1989.

SADEGH, A. M.; LUO, G. M.; COWIN, S. C. Bone ingrowth: An application of the boundary element method to bone remodeling at the implant interface. **Journal of Biomechanics**, v. 26, p. 167–182, 1993.

SANTOS, A.; BAKKER, A. D.; KLEIN-NULEND, J. The role of osteocytes in bone mechanotransduction. **Osteoporosis International**, v. 20, p. 1027–1031, 2009.

SAÚDE, M. da. **Into promove mutirão de cirurgias de quadril**. 2014. [Online; acessado em 10-Novembro-2016]. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/14912-into-promove-mutirao-de-cirurgias-de-quadril>>.

SCHEINER, S.; PIVONKA, P.; HELLMICH, C. Coupling systems biology with multiscale mechanics, for computer simulations of bone remodeling. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v. 254, p. 181 – 196, 2013. ISSN 0045-7825.

SCHILEO, E.; TADDEI, F.; MALANDRINO, A.; CRISTOFOLINI, L.; VICECONTI, M. Subject-specific finite element models can accurately predict strain levels in long bones. **Journal of Biomechanics**, v. 40, n. 13, p. 2982 – 2989, 2007.

SHARMA, G. B.; DEBSKI, R. E.; McMAHON, P. J.; ROBERTSON, D. D. Adaptive glenoid bone remodeling simulation. **Journal of Biomechanics**, v. 42, n. 10, p. 1460 – 1468, 2009.

SILVA, F. E. de C. **Otimização dimensional, de forma e topológica de estruturas treliçadas utilizando um algoritmo híbrido**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

SILVA, J. da; GUBAUA, J. E.; DICATI, G. W. O.; PEREIRA, J. T. Análise de diferentes metodologias para evitar a formação do padrão similar de checkerboard em uma análise de remodelação óssea bidimensional. In: **Congresso Ibérico Latino Americano de Métodos Computacionais em Engenharia**. [S.l.]: CILAMCE, 2015.

SIMÕES, J.; VAZ, M.; BLATCHER, S.; TAYLOR, M. Influence of head constraint and muscle forces on the strain distribution within the intact femur. **Medical Engineering & Physics**, v. 22, n. 7, p. 453 – 459, 2000. ISSN 1350-4533.

SOBOTTA, J. **Atlas de anatomia humana**. 14. ed. Munich: Guanabara Koogan, 2006.

SOUZA, L. A. F. de. **Modelo numérico anisotrópico de remodelação óssea interna fundamentado na mecânica do dano contínuo**. 158 p. Tese (Doutorado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

STÜLPNER, M. A.; REDDY, B. D.; STARKE, G. R.; SPIRAKIS, A. A three-dimensional finite analysis of adaptive remodelling in the proximal femur. **Journal of Biomechanics**, v. 30, p. 1063–1066, 1997.

TADDEI, F.; CRISTOFOLINI, L.; MARTELLI, S.; GILL, H.; VICECONTI, M. Subject-specific finite element models of long bones: An in vitro evaluation of the overall accuracy. **Journal of Biomechanics**, v. 39, n. 13, p. 2457 – 2467, 2006.

TADDEI, F.; PANCANTI, A.; VICECONTI, M. An improved method for the automatic mapping of computed tomography numbers onto finite element models. **Medical Engineering & Physics**, v. 26, n. 1, p. 61 – 69, 2004.

THOMSEN, J.; MOSEKILDE, L.; MOSEKILDE, E. Quantification of remodeling parameter sensitivity—assessed by a computer simulation model. **Bone**, v. 19, n. 5, p. 505 – 511, 1996.

TORTORA, G. J. **Corpo humano: Fundamentos de anatomia e fisiologia**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2000.

TRABELSI, N.; MILGROM, C.; YOSIBASH, Z. Patient-specific FE analyses of metatarsal bones with inhomogeneous isotropic material properties. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 29, p. 177 – 189, 2014.

TSUBOTA, K.; ADACHI, T. Spatial and temporal regulation of cancellous bone structure: Characterization of a rate equation of trabecular surface remodeling. **Medical Engineering & Physics**, v. 27, n. 4, p. 305 – 311, 2005.

TSUBOTA, K.; ADACHI, T.; TOMITA, Y. Functional adaptation of cancellous bone in human proximal femur predicted by trabecular surface remodeling simulation toward uniform stress state. **Journal of Biomechanics**, v. 35, n. 12, p. 1541 – 1551, 2002.

TSUBOTA, K. *et al.* Computer simulation of trabecular remodeling in human proximal femur using large-scale voxel FE models: Approach to understanding Wolff's law. **Journal of Biomechanics**, v. 42, n. 8, p. 1088 – 1094, 2009.

TUDOR-LOCKE, C.; CRAIG, C. L.; THYFAULT, J. P.; SPENCE, J. C. A step-defined sedentary lifestyle index: <5000 steps/day. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 38, n. 2, p. 100–114, 2013.

TURNER, A. W. L. *et al.* Computational bone remodelling simulations and comparisons with DEXA results. **Journal of Orthopaedic Research**, Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, v. 23, n. 4, p. 705–712, 2005.

TURNER, C. J.; CRAWFORD, R. H. Selecting an appropriate metamodel: The case for NURBS metamodels. **Design Engineering Technical Conferences and Computers and Information in Engineering Conference**, v. 1, p. 1–12, 2005.

VAPNIK, V. **The nature of statistical learning theory**. 2. ed. New York: Springer-Verlag, 2000.

VICECONTI, M.; DAVINELLI, M.; TADDEI, F.; CAPPELLO, A. Automatic generation of accurate subject-specific bone finite element models to be used in clinical studies. **Journal of Biomechanics**, v. 37, n. 10, p. 1597 – 1605, 2004.

WANG, G. G.; SHAN, S. Review of metamodeling techniques in support of engineering design optimization. **Journal of Mechanical Design**, v. 129, p. 370–380, 2007.

WANG, X.; NYMAN, J. S.; DONG, X.; LENG, H.; REYES, M. **Fundamental biomechanics in bone tissue engineering**. 1. ed. Rio de Janeiro: Morgan & Claypool, 2010.

WEINANS, H.; HUISKES, R.; GROOTENBOER, H. J. The behavior of adaptive bone-remodeling simulation models. **Journal of Biomechanics**, v. 25, p. 1425–1441, 1992.

WEINANS, H.; HUISKES, R.; GROOTENBOER, H. J. Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. **Journal of Biomechanical Engineering**, v. 36, p. S19–S24, 1994.

WHALEN, R.; CARTER, D.; STEELE, C. Influence of physical activity on the regulation of bone density. **Journal of Biomechanics**, v. 21, n. 10, p. 825 – 837, 1988. ISSN 0021-9290.

ZANNONI, C.; MANTOVANI, R.; VICECONTI, M. Material properties assignment to finite element models of bone structures: A new method. **Medical Engineering & Physics**, v. 20, n. 10, p. 735 – 740, 1999.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO UTILIZADO NA ENTREVISTA COM OS INDIVÍDUOS PARTICIPANTES

Este Apêndice apresenta o questionário semi estruturado utilizado nas entrevistas com os indivíduos participantes

QUESTIONÁRIO SEMIESTRUTURADO

DATA: __/__/__		
I- DADOS CADASTRAIS		
Código do participante:		
Fone:		
II- DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS		
P1. Idade: __ __	P2. Sexo 1 Feminino 2 Masculino	P3. Número de filhos 1 0 2 1 a 3 3 Mais de 3
P4. Ocupação: _____ 1 Ativo(a) 2 Aposentado(a) 3 Exerce atividades do lar 4 Desempregado 5 Auxílio doença		
III- VARIÁVEIS CLÍNICAS		
P5. Problemas de Saúde: 1) _____ . Há quanto tempo (anos) ? _____ 2) _____ . Há quanto tempo (anos)? _____ 3) _____ . Há quanto tempo (anos)? _____ 4) _____ . Há quanto tempo (anos)? _____ 5) _____ . Há quanto tempo (anos)? _____		
P6. Nome das medicações em uso 1) _____ . Posologia: <input type="checkbox"/> Manhã <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noite Dose: _____mg Tempo de uso _____ 2) _____ . Posologia: <input type="checkbox"/> Manhã <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noite Dose: _____mg Tempo de uso _____ 3) _____ . Posologia: <input type="checkbox"/> Manhã <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noite Dose: _____mg Tempo de uso _____ 4) _____ . Posologia: <input type="checkbox"/> Manhã <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noite Dose: _____mg Tempo de uso _____ 5) _____ . Posologia: <input type="checkbox"/> Manhã <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noite Dose: _____mg Tempo de uso _____ 6) _____ . Posologia: <input type="checkbox"/> Manhã <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noite Dose: _____mg Tempo de uso _____ 7) _____ . Posologia: <input type="checkbox"/> Manhã <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noite Dose: _____mg Tempo de uso _____ 8) _____ . Posologia: <input type="checkbox"/> Manhã <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noite Dose: _____mg Tempo de uso _____ 9) _____ . Posologia: <input type="checkbox"/> Manhã <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noite Dose: _____mg Tempo de uso _____ 10) _____ . Posologia: <input type="checkbox"/> Manhã <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noite Dose: _____mg Tempo de uso _____		
HÁBITOS DE VIDA		
P7. Tabagismo 1 Sim. Tempo _____ Número de cigarros/dia _____ 2 Não 3 Ex-tabagista. Tempo _____	P8. Alcoolismo 1 Não ingere 2 Ingesta moderada 3 Ingesta mais que moderada Tempo _____	

P9. Nestes últimos 30 dias/ último ano/ infância com que frequência você ingeriu alimentos dos grupos abaixo (Quantos dias na semana aproximadamente)?

____/____/____ *Alimentos in natura* (Legumes, verduras, frutas, batata, mandioca e outras raízes e tubérculos in natura ou embalados, fracionados, refrigerados ou congelados);
 ____/____/____ *Alimentos minimamente processados* (arroz branco, integral ou parboilizado, a granel ou embalado; milho em grão ou na espiga, grãos de trigo e de outros cereais; feijão de todas as cores, lentilhas, grão de bico e outras leguminosas; cogumelos frescos ou secos; frutas secas, sucos de frutas e sucos de frutas pasteurizados e sem adição de açúcar ou outras substâncias; castanhas, nozes, amendoim e outras oleaginosas sem sal ou açúcar; cravo, canela, especiarias em geral e ervas frescas ou secas; farinhas de mandioca, de milho ou de trigo e macarrão ou massas frescas ou secas feitas com essas farinhas e água; carnes de gado, de porco e de aves e pescados frescos, resfriados ou congelados, leite pasteurizado, ultrapasteurizado ('longa vida') ou em pó, iogurte (sem adição de açúcar); ovos; chá, café, e água potável.)

____/____/____ *Alimentos processados* (Cenoura, pepino, ervilhas, palmito, cebola, couve-flor preservados em salmoura ou em solução de sal e vinagre; extrato ou concentrados de tomate (com sal e ou açúcar); frutas em calda e frutas cristalizadas; carne seca e toucinho; sardinha e atum enlatados; queijos; e pães feitos de farinha de trigo, leveduras, água e sal.

____/____/____ *Alimentos ultraprocessados* (biscoitos, sorvetes, balas e guloseimas em geral, cereais açucarados para o desjejum matinal, bolos e misturas para bolo, barras de cereal, sopas, macarrão e temperos 'instantâneos', molhos, salgadinhos "de pacote", refrescos e refrigerantes, iogurtes e bebidas lácteas adoçados e aromatizados, bebidas energéticas, produtos congelados e prontos para aquecimento como pratos de massas, pizzas, hambúrgueres e extratos de carne de frango ou peixe empanados do tipo nuggets, salsichas e outros embutidos, pães de forma, pães para hambúrguer ou hot dog, pães doces e produtos panificados cujos ingredientes incluem substâncias como gordura vegetal hidrogenada, açúcar, amido, soro de leite, emulsificantes e outros aditivos)

Fonte: Guia Alimentar para a População Brasileira, Ministério da Saúde, 2014.

P10. Atividade Física- Tipo de atividade: _____

[1] Não pratica

[2] Esporadicamente (<3 vezes por semana)

[3] Regularmente (3 vezes por semana ou mais, por 30 minutos ou mais)

OUTROS FATORES IMPORTANTES NA CARACTERIZAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO

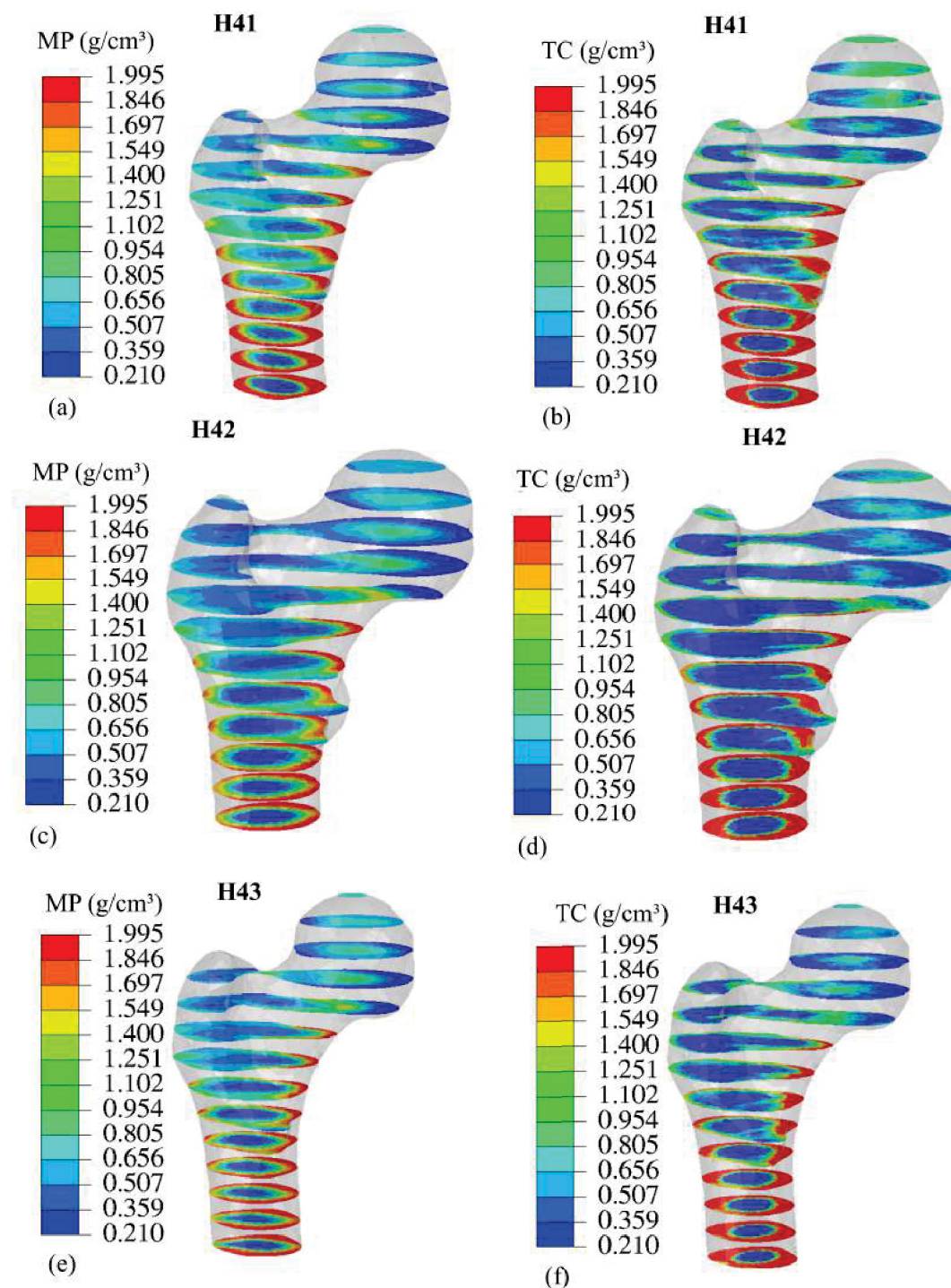
P11. Peso: _____ Kg

P12. Altura: _____ cm

APÊNDICE B – DISTRIBUIÇÕES DE DENSIDADES DOS FÊMURES DOS INDIVÍDUOS UTILIZADOS NA METODOLOGIA

Este Apêndice apresenta alguns dos resultados obtidos no trabalho. São apresentadas as distribuições de densidades referentes à recuperação de densidades da TC e ao melhor ponto obtido com a aplicação da metodologia de caracterização proposta. As FIGURAS 52, 53 e 54 apresentam as distribuições de densidades para os homens utilizados neste estudo. Enquanto as FIGURAS 55, 56 e 57 apresentam as distribuições de densidades referentes às mulheres utilizadas no estudo.

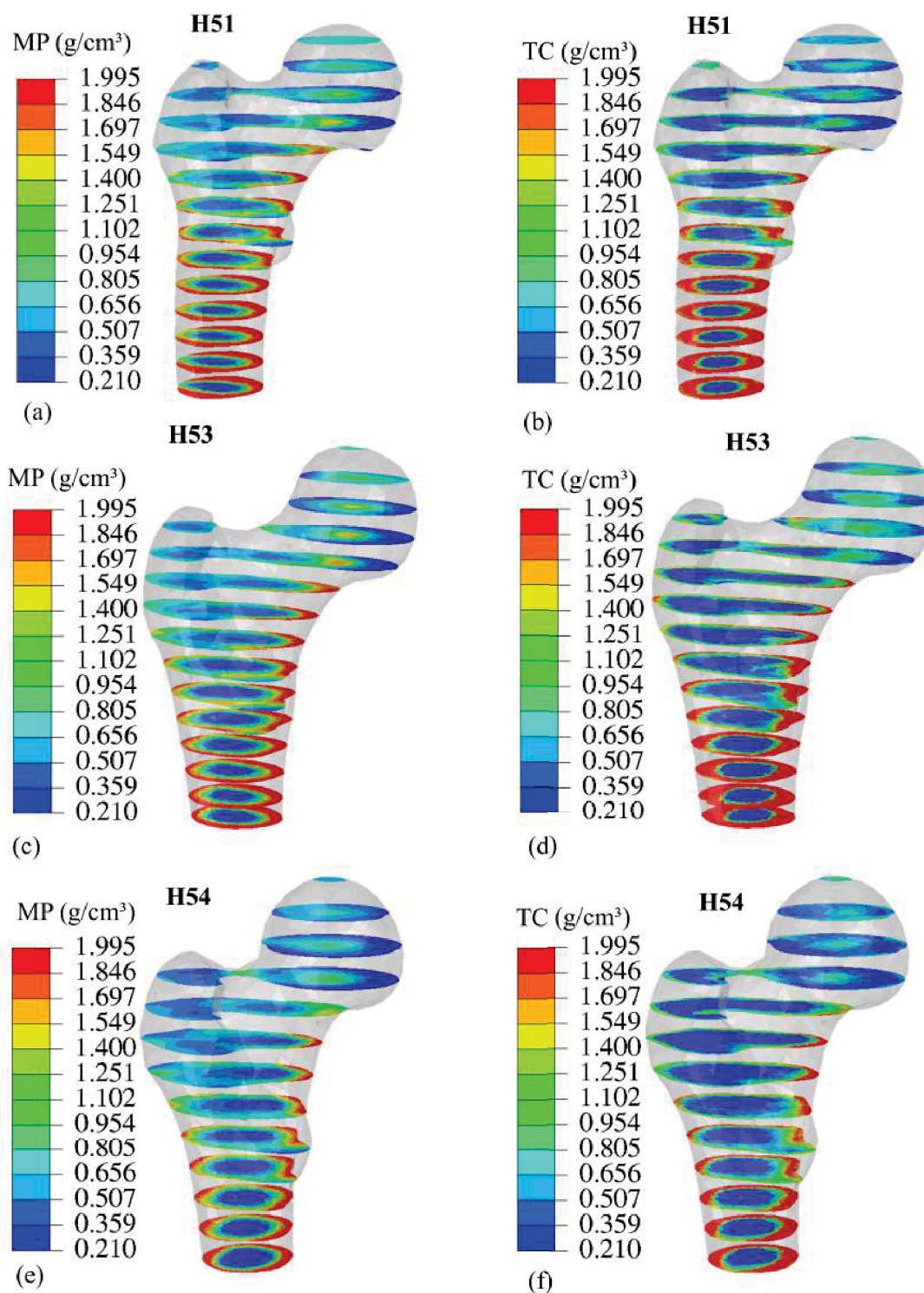
FIGURA 52 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AOS HOMENS ENTRE 40 E 50 ANOS.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo de densidades referente à (a) melhor ponto obtido para H41; (b) TC H41; (c) melhor ponto obtido para H42; (d) TC H42; (e) melhor ponto obtido para H43 e (f) TC H43.

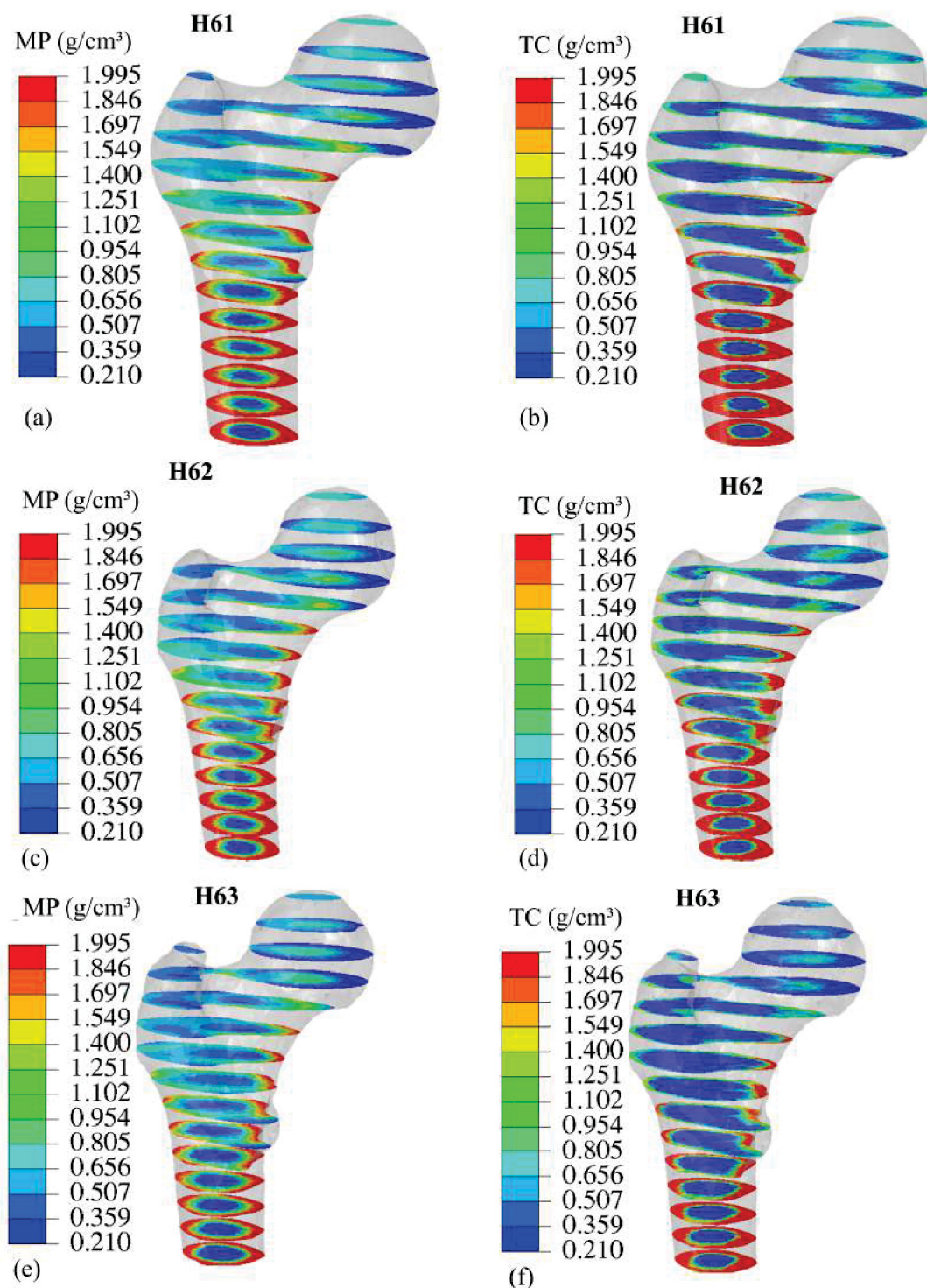
FIGURA 53 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AOS HOMENS ENTRE 50 E 60 ANOS.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo de densidades referente à (a) melhor ponto obtido para H51; (b) TC H51; (c) melhor ponto obtido para H53; (d) TC H53; (e) melhor ponto obtido para H54 e (f) TC H54.

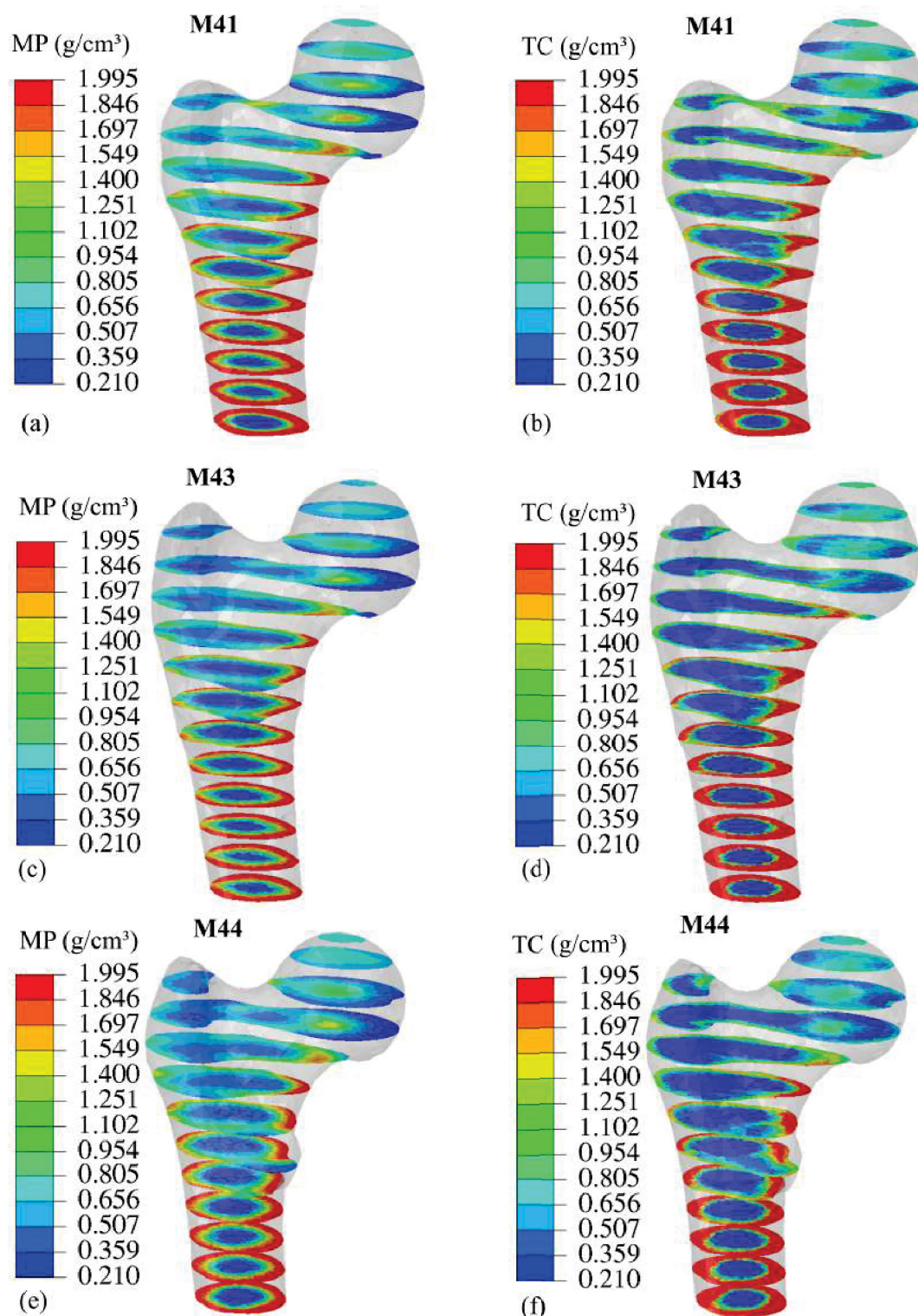
FIGURA 54 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AOS HOMENS COM IDADE ACIMA DE 60 ANOS.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo de densidades referente à (a) melhor ponto obtido para H61; (b) TC H61; (c) melhor ponto obtido para H62; (d) TC H62; (e) melhor ponto obtido para H63 e (f) TC H63.

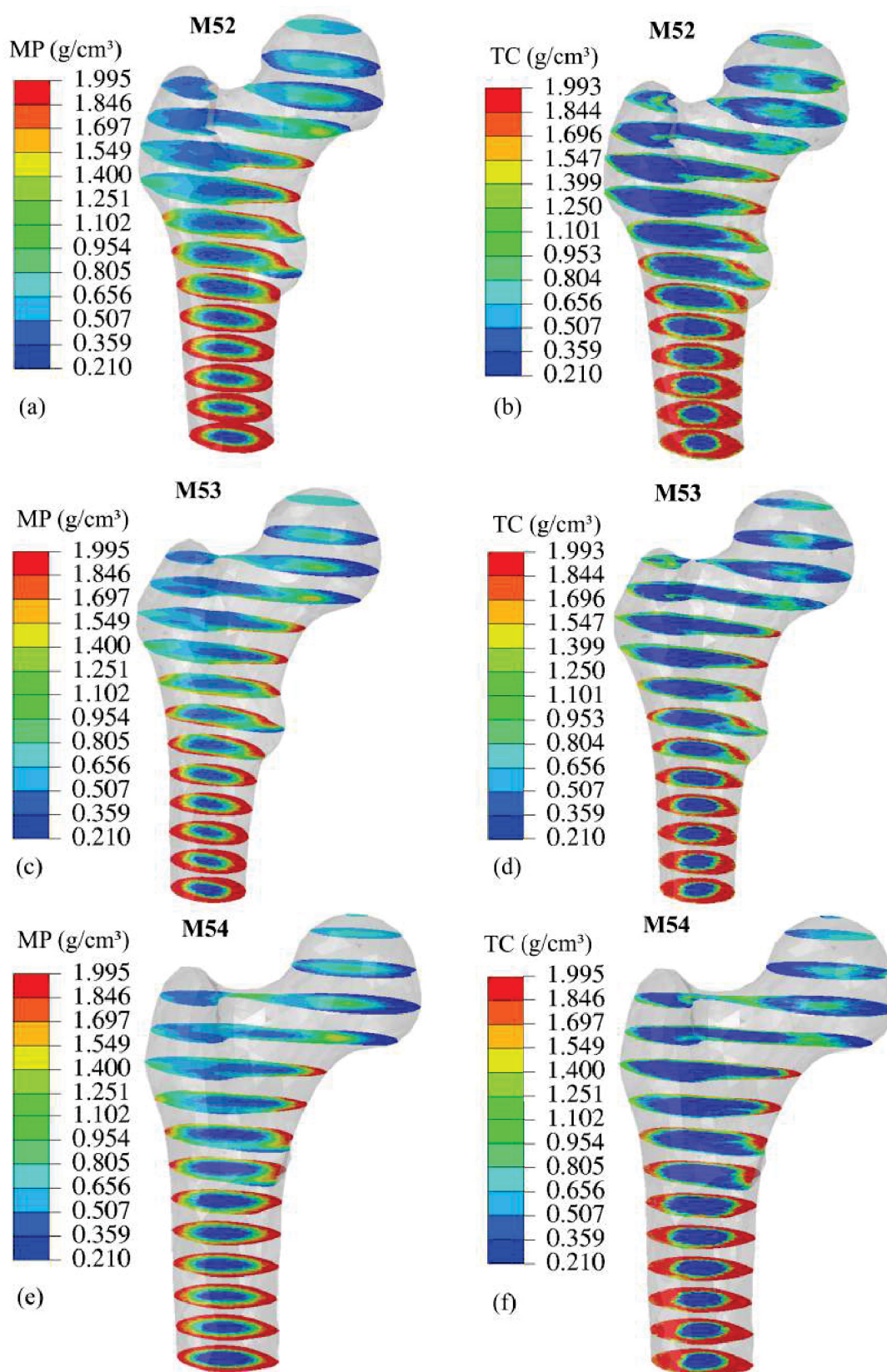
FIGURA 55 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AS MULHERES ENTRE 40 E 50 ANOS.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo de densidades referente à (a) melhor ponto obtido para M41; (b) TC M41; (c) melhor ponto obtido para M43; (d) TC M43; (e) melhor ponto obtido para M44 e (f) TC M44.

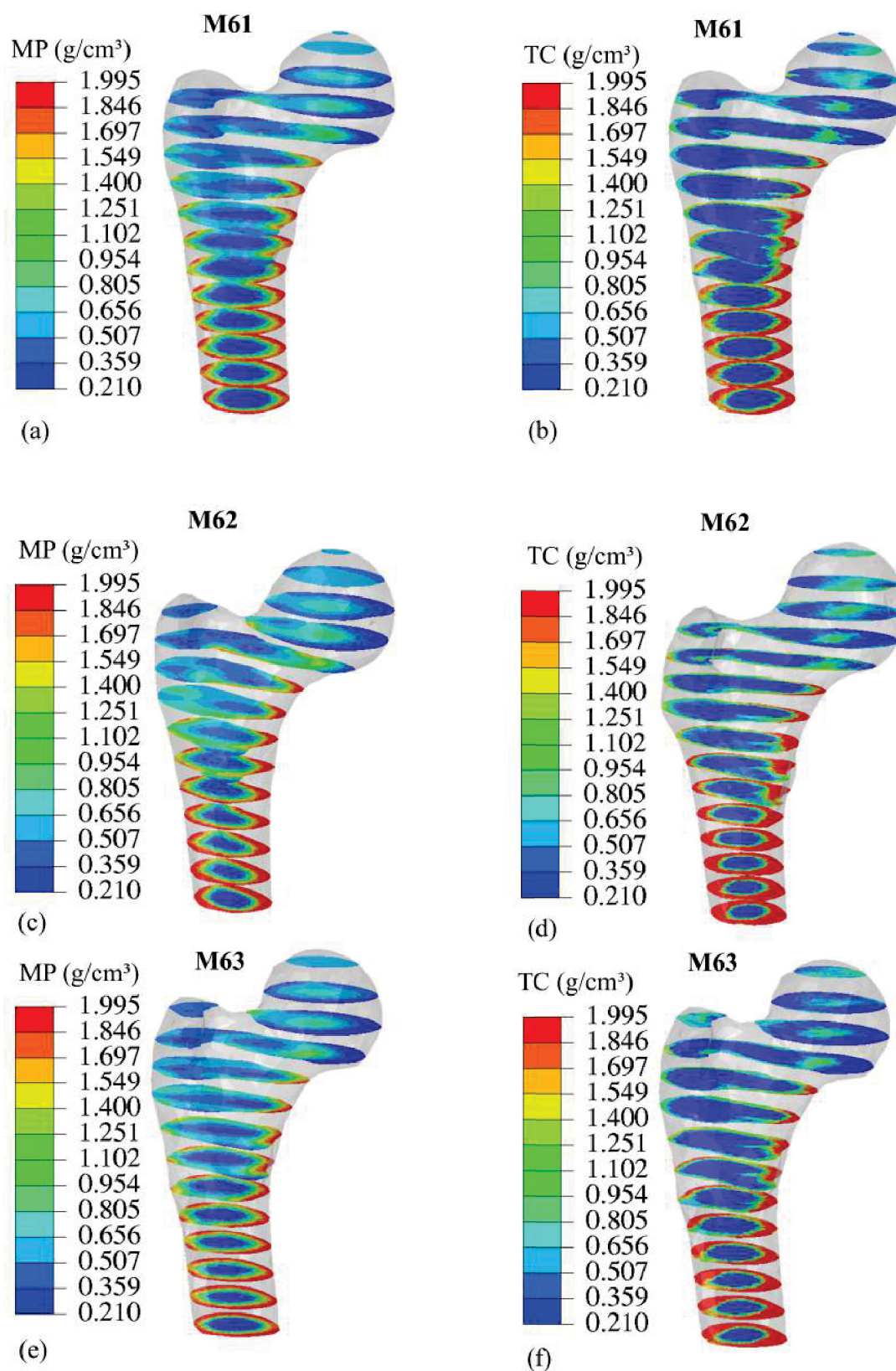
FIGURA 56 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AS MULHERES ENTRE 50 E 60 ANOS.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo de densidades referente à (a) melhor ponto obtido para M52; (b) TC M52; (c) melhor ponto obtido para M53; (d) TC M53; (e) melhor ponto obtido para M54 e (f) TC M54.

FIGURA 57 – CAMPO DE DENSIDADE REFERENTE AS MULHERES COM IDADE ACIMA DE 60 ANOS.



FONTE: A autora (2019).

LEGENDA: Campo de densidades referente à (a) melhor ponto obtido para M61; (b) TC M61; (c) melhor ponto obtido para M62; (d) TC M62; (e) melhor ponto obtido para M64 e (f) TC M64

ANEXO A – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

Este Anexo apresenta o Termo de Aprvação do Comitê de Ética e Pesquisa. Este documento é de extrema importância para a realização de pesquisas que envolvem pessoas ou animais.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uma metodologia para caracterização dos parâmetros de modelos de remodelação óssea utilizando técnicas de otimização e resultados clínicos

Pesquisador: JUCELIO TOMAS PEREIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 76467917.0.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.475.833

Apresentação do Projeto:

Projeto a ser realizado pelo grupo de física da UFPR, na Unidade de Radiologia, aonde irão capturar das tomografias computadorizadas de fêmur imagens que servirão para desenvolver um modelo de remodelação óssea individualizado

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário

– O objetivo desta pesquisa é propor, implementar e testar uma metodologia para caracterização dos parâmetros característicos de modelos de remodelação óssea a fim de obter, como resultado, um campo de densidades numérico semelhante ao campo de uma dada TC do fêmur humano. E também, proporcionar uma simulação computacional do comportamento ósseo quando inserido uma prótese ou quando da ingestão de alguns medicamentos.

Objetivo secundário

- Realizar uma análise comparativa entre as TC's de participantes de mesma faixa etária (verificar

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.475.833

as

diferenças encontradas entre sexos, etnias etc.) e entre diferentes faixas etárias;

- Comparar diferentes modelos de remodelação óssea para uma mesma TC e confrontar os resultados;
- Divulgar os resultados obtidos neste estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O maior risco se deve ao uso do exame do paciente e não a realização do mesmo, pois ele o faria de qualquer forma. O benefício é muito mais científico do que individual

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem um interesse enorme pois usa uma imagem adquirida por outra razão para calcular a remodelação óssea de forma individual, o que pode se mostrar interessante visto que esta é uma população que frequentemente faz estes exames que seriam re-utilizados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No parecer anterior do CEP foi solicitado entre outras considerações que houvesse uma carta do serviço de radiologia o que foi incluído, porém nenhum pesquisador médico ou da área de saúde foi incluído no estudo. Nesta última versão foram incluídos no estudo o Médico Radiologista da UDIM Luis Ricardo Coelho Ferreira e o Supervisor de Proteção Radiológica e Físico em Medicina João Gilberto Tilly Júnior.

Recomendações:

Aprovar o projeto

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.475.833

pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_975136.pdf	15/12/2017 12:52:28		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_ao_CEP_2.pdf	15/12/2017 12:51:53	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Medico_Fisico.pdf	15/12/2017 12:51:03	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Fisico_Medicina_Joao_Tilly.pdf	23/10/2017 19:17:12	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_ATUALIZADO.doc	23/10/2017 19:16:50	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_SCLARECIDO_ATUALIZADO.doc	23/10/2017 19:16:00	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Uso_Especifico_Dados.pdf	13/09/2017 13:52:45	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA.doc	11/09/2017 21:34:34	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Outros	Questionario.pdf	11/09/2017 21:32:24	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_SCLARECIDO.doc	11/09/2017 21:31:44	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Responsabilidade.pdf	11/09/2017 21:28:04	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Confidencialidade.pdf	11/09/2017 21:27:55	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de	Termo_Compromisso.pdf	11/09/2017	JUCELIO TOMAS	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.475.833

Pesquisadores	Termo_Compromisso.pdf	21:27:46	PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Qualificacao.pdf	11/09/2017 21:27:32	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Gerencia_atencao_saude.pdf	11/09/2017 21:27:20	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Tornar_Publico_Resultados.pdf	11/09/2017 21:27:08	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Orientador.pdf	11/09/2017 21:26:58	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Compromisso_Pesquisadores.pdf	11/09/2017 21:26:46	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Chefia_unidade_diagnostico_imagem.pdf	11/09/2017 21:25:56	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CheckList.pdf	11/09/2017 21:25:36	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Encaminhamento_Pesquisador.pdf	11/09/2017 21:24:40	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Ausencia_Custo.pdf	11/09/2017 21:24:19	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	11/09/2017 21:21:09	JUCELIO TOMAS PEREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 27 de Janeiro de 2018

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br